

· 论 著 ·

体液免疫特征与非小细胞肺癌患者淋巴结转移状态的关系及对预后的预测价值

王 荣, 张 静, 党艳艳[△]

西安市长安医院检验科, 陕西西安 710018

摘 要:目的 分析体液免疫特征与非小细胞肺癌患者淋巴结转移状态的关系及对预后的预测价值。方法 选择 2022 年 2 月至 2023 年 12 月该院收治的非小细胞肺癌(NSCLC)患者 203 例,按淋巴结转移状态分为 $N_0 + N_1$ 组($n=103$)和 $N_2 + N_3$ 组($n=100$)。另选取 100 例同期体检的体检健康者为对照组。收集患者临床资料,通过倾向性评分匹配法按照 1:1 匹配后两组各为 64 例。采用分层回归模型分析 NSCLC 患者体液免疫特征与不同淋巴结转移状态的关系。采用单因素回归分析和多因素 Cox 回归模型调整混杂变量,探讨体液免疫特征对 NSCLC 患者预后的独立危险因素。LOWESS 方法分析连续变量二维曲线关系。采用受试者工作特征曲线及曲线下面积(AUC)评估体液免疫特征对 NSCLC 预后的预测效能。结果 与 $N_0 + N_1$ 组患者相比, $N_2 + N_3$ 组患者肿瘤浸润深度($T_3 + T_4$)、肿瘤高分化以及临床分期(Ⅲ+Ⅳ期)占比更高, IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 水平更高($P<0.05$)。分层回归显示, IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 对 NSCLC 患者不同淋巴结转移状态产生正向影响关系($P<0.05$)。单因素和多因素回归分析显示, IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 升高为 NSCLC 预后的独立危险因素(均 $P<0.05$)。LOWESS 分析发现, NSCLC 患者中位 OS 与 IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 均存在非线性关系。体液免疫特征 IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 对 NSCLC 患者预后预测性能良好。结论 IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 是 NSCLC 患者预后的独立风险因素,且对 NSCLC 患者预后预测性能良好。

关键词: 体液免疫; 非小细胞肺癌; 淋巴结转移; 免疫球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.10.017

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2025)10-1239-09

文献标志码:A

Relationship between humoral immune characteristics and lymph node metastasis status in non-small cell lung cancer patients and its predictive value for prognosis

WANG Rong, ZHANG Jing, DANG Yanyan[△]

Department of Clinical Laboratory, Xi'an Chang'an Hospital, Xi'an, Shaanxi 710018, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between humoral immune characteristics and lymph node metastasis status in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, and its predictive value for prognosis. **Methods** A total of 203 NSCLC patients who were admitted to the hospital from February 2022 to December 2023 were selected. They were divided into two groups, $N_0 + N_1$ group ($n=103$) and $N_2 + N_3$ group ($n=100$) based on their lymph node metastasis status. Another 100 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. Clinical data from patients were collected and the propensity score matching method was utilized to match them in a 1:1 ratio, with 64 cases in each group. A stratified regression model was used to analyze the relationship between humoral immune characteristics and different lymph node metastasis statuses in NSCLC patients. Univariate regression analysis and a multivariate Cox regression model were used to adjust for confounding variables and to explore the independent risk factors of humoral immune characteristics on the prognosis of NSCLC patients. The LOWESS method was used to analyze the two-dimensional curve relationship of continuous variables. The predictive efficacy of humoral immune characteristics was evaluated on the prognosis of NSCLC using the area under the receiver operating characteristic and under the curve (AUC). **Results** Compared with patients in the $N_0 + N_1$ group, patients in the $N_2 + N_3$ group had a higher proportion of tumor infiltration depth ($T_3 + T_4$), high tumor differentiation, and clinical stage (Ⅲ+Ⅳ stage), as well as higher levels of IgA, IgM, IgG, C3, and C4 ($P<0.05$). Hierarchical regression analysis revealed that IgA, IgM, IgG, C3, and C4 had a significant positive effect on different lymph node metastasis statuses in NSCLC patients ($P<0.05$). Univariate and multivariate regression analyses revealed that elevated levels of IgA, IgM, IgG, C3 and C4 were independent risk factors for the prognosis of

NSCLC ($P<0.05$). LOWESS analysis revealed a non-linear relationship between the median overall survival (OS) of NSCLC patients and IgA, IgM, IgG, C3, and C4 levels. The humoral immune characteristics of IgA, IgM, IgG, C3 and C4 showed good predictive performance for the prognosis of NSCLC patients. **Conclusion** IgA, IgM, IgG, C3 and C4 are independent risk factors for the prognosis of NSCLC patients and demonstrate good predictive performance for the prognosis of NSCLC patients.

Key words: humoral immunity; non small cell lung cancer; lymph node metastasis; immunoglobulin

随着肺癌发病率逐年升高,其目前已成为对人类健康和生命威胁较大的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌总发生率的 85%^[1]。NSCLC 属于肺原发性恶性肿瘤,70%~80%的 NSCLC 患者就诊时已处于中晚期,大多数早期癌症患者由于缺乏特异性临床表现而错过了最佳治疗时机,其 5 年生存率低于 15%,预后较差,目前程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)/程序性死亡配体 1(PD-L1)抑制剂单药治疗和 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗已成为我国晚期 NSCLC 的免疫治疗标准^[2]。

免疫细胞在控制或促进肿瘤生长方面发挥着关键作用,T 淋巴细胞在这一过程中的功能已被证实,B 淋巴细胞的功能却鲜有研究^[3]。B 淋巴细胞在免疫调节和宿主防御中发挥多种作用,最重要的功能是产生抗体,产生记忆 B 细胞和持续分泌浆细胞从而在很长一段时间内保持体液免疫^[4]。免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)是体液免疫的主要成分,研究证实免疫球蛋白在 NSCLC 和宫颈癌等多种疾病中表达升高,且与患者预后不良有关,除了浆细胞和 B 淋巴细胞外,胃癌、乳腺癌、结直肠癌组织及相应细胞系均能产生 IgG^[5]。而补体系统是非特异性免疫的武器库,在癌症中起双重作用,一方面补体激活可通过补体依赖性细胞毒性途径(CDC)促进肿瘤细胞裂解,从而攻击排除癌细胞;另一方面,补体作为促原性炎症的介质,在与炎症相关的致癌作用中发挥功能,支持恶性肿瘤的发生、发展、侵袭、转移和血管生成^[6]。

本研究对肺癌患者血清免疫球蛋白及补体水平进行检测,旨在发现体液免疫水平与 NSCLC 间的内在联系,用以帮助 NSCLC 的诊疗和监控。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 2 月至 2023 年 12 月本院收治的 NSCLC 患者 203 例,按淋巴结转移状态分为 N_0+N_1 组($n=103$)和 N_2+N_3 组($n=100$)。其中男 121 例、女 82 例,平均年龄(50.62 ± 27.25)岁。另选取 100 例同期体检的体检健康者为对照组。选取年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、心脏病、脑卒中、肺结核 10 个协变量进行 1:1:1 匹配,匹配后 3 组各 64 例受试者进行研究,患者均获得随访,无失访。组间所有基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)病理诊断为 NSCLC;(2)检测前未行放化疗或手术治

疗;(3)预计生存期 ≥ 3 个月;(4)心、肝、肾功能和血常规检查正常者;(5)病例资料完整可查者,自愿参与并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并自身免疫性疾病或严重感染;(3)患有血液系统疾病;(4)存在严重肺部感染;(5)患有免疫系统及神经系统疾病;(6)研究者认为不宜入选本实验的其他情况。

1.2 方法 体液免疫指标:两组患者治疗前后均采血检测,对照组于体检当天采血检测。清晨空腹条件下,抽取肘静脉血 5 mL,离心后取上层血清,使用 BECKMAN 公司的 System 360 特定蛋白测定仪检测血清 IgA、IgM、IgG、C3 和 C4 水平。增强 CT:多层螺旋 CT 检查采用飞利浦 64 排螺旋 CT 机,管电流 220 mAs,管电压 120 kV,螺距 1,扫描层厚 3.75 mm,重建层厚 0.625 mm,矩阵 $512\text{ cm}\times 512\text{ cm}$,FOV 25 cm。患者取仰卧位,告知患者屏住呼吸,扫描不同癌症患者胸腔位置。再行增强扫描,用高压注射器注射碘海醇 100 mL,速率 3 mL/s,动脉期为注射后 28~30 s,静脉期为注射后 60~70 s。将扫描数据传输至工作站,重建三维图像。图像首先行多平面重建,然后由 2 位放射医生观测原发病灶的大小、形态、与周围组织关系、强化特点等,来判断肿瘤浸润深度、淋巴结转移状态、肿瘤分化程度、临床分期等。

1.3 观察指标 (1)患者的一般资料:包括患者年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、心脏病、脑卒中、肺结核。(2)病理组织学特征:病理类型、肿瘤浸润深度、肿瘤分化程度、临床分期。(3)实验室指标:白蛋白、血红蛋白、C 反应蛋白、三酰甘油、总胆固醇、肌酐、空腹血糖、尿酸、血清钾、血清钠、血清钙。(4)体液免疫水平:IgA、IgM、IgG、C3 和 C4。

1.4 预后随访 通过查阅电子病历系统或电话对患者进行预后随访。随访起于确诊为 NSCLC 的日期,止于 2024 年 3 月 31 日或死亡日期。最终获得 128 例患者的生存数据。随访时间在 1~26 个月,获得中位生存时间(mOS)为 12.1 个月。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用倾向性评分匹配(PSM)法对 N_0+N_1 组、 N_2+N_3 组及对照组进行 1:1:1 匹配。采用分层回归模型分析 NSCLC 患者体液免疫特征与不同淋巴结转移状态的关系。采用单因素回归分析

对 NSCLC 患者 OS 的影响因素进行分析。多因素 Cox 回归模型调整混杂变量,探讨体液免疫特征对 NSCLC 患者预后的独立危险因素。LOWESS 方法分析连续变量二维曲线关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评估体液免疫特征对 NSCLC 预后的预测效能。所有的分析均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组受试者临床资料比较

表 1 3 组受试者临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	匹配前					匹配后				
	N ₀ +N ₁ 组 (<i>n</i> =103)	N ₂ +N ₃ 组 (<i>n</i> =100)	对照组 (<i>n</i> =100)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>	N ₀ +N ₁ 组 (<i>n</i> =64)	N ₂ +N ₃ 组 (<i>n</i> =64)	对照组 (<i>n</i> =64)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	48.41±13.72	56.51±13.54	46.37±17.54	12.753	<0.001	50.03±5.61	50.15±5.50	49.04±5.31	0.792	0.454
性别				14.774	0.001				0.292	0.864
男	40(38.83)	63(63.00)	61(61.00)			30(46.88)	33(51.56)	32(50.00)		
女	63(61.17)	37(37.00)	39(39.00)			34(53.12)	31(48.44)	32(50.00)		
BMI(kg/m ²)	25.15±1.77	22.88±1.76	24.12±2.35	33.502	<0.001	23.05±1.65	22.97±1.83	23.04±1.84	0.039	0.962
吸烟史				14.317	0.001				0.501	0.779
有	41(39.81)	64(64.00)	61(61.00)			31(48.44)	35(54.69)	33(51.56)		
无	62(60.19)	36(36.00)	39(39.00)			33(51.56)	29(45.31)	31(48.44)		
饮酒史				9.113	0.011				0.543	0.762
有	43(41.75)	60(60.00)	60(60.00)			28(43.75)	32(50.00)	31(48.44)		
无	60(58.25)	40(40.00)	40(40.00)			36(56.25)	32(50.00)	33(51.56)		
高血压史				11.793	0.003				0.793	0.673
是	42(40.78)	61(61.00)	62(62.00)			28(43.75)	33(51.56)	31(48.44)		
否	61(59.22)	39(39.00)	38(38.00)			36(56.25)	31(48.44)	33(51.56)		
糖尿病史				15.189	0.001				0.542	0.763
是	41(39.81)	65(65.00)	60(60.00)			29(45.31)	33(51.56)	32(50.00)		
否	62(60.19)	35(35.00)	40(40.00)			35(54.69)	31(48.44)	32(50.00)		
心脏病				8.793	0.012				0.823	0.663
有	43(41.75)	58(58.00)	61(61.00)			30(46.88)	35(54.69)	31(48.44)		
无	60(58.25)	42(42.00)	39(39.00)			34(53.12)	29(45.31)	33(51.56)		
脑卒中				7.723	0.021				0.876	0.645
有	44(42.72)	59(59.00)	60(60.00)			32(50.00)	36(56.25)	31(48.44)		
无	59(57.28)	41(41.00)	40(40.00)			32(50.00)	28(43.75)	33(51.56)		
肺结核				9.364	0.009				0.125	0.939
有	40(38.83)	58(58.00)	40(40.00)			31(48.44)	32(50.00)	33(51.56)		
无	63(61.17)	42(42.00)	60(60.00)			33(51.56)	32(50.00)	31(48.44)		
病理类型				4.157	0.041				0.031	0.860
鳞状细胞癌	45(43.69)	58(58.00)	—			32(50.00)	33(51.56)	—		
腺癌	58(56.31)	42(42.00)	—			32(50.00)	31(48.44)	—		
肿瘤浸润深度				8.258	0.004				16.568	<0.001
T1+T2	63(61.17)	41(41.00)	—			42(65.63)	19(29.69)	—		
T3+T4	40(38.83)	59(59.00)	—			22(21.36)	45(70.31)	—		

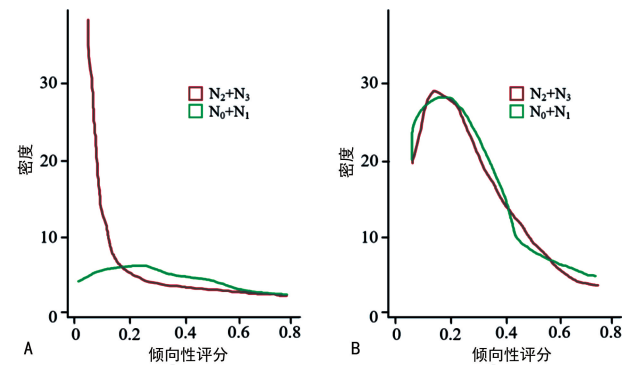
在年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、心脏病、脑卒中、肺结核、病理类型、肿瘤浸润深度、肿瘤分化程度以及临床分期方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$),在白蛋白、血红蛋白、C 反应蛋白、三酰甘油、总胆固醇、肌酐、空腹血糖、尿酸、血清钾、血清钠以及血清钙方面,差异无统计学意义($P>0.05$);匹配后,N₀+N₁ 组和 N₂+N₃ 组患者只在肿瘤浸润深度、肿瘤分化程度以及临床分期方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其余指标差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

续表 1 3 组受试者临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	匹配前					匹配后				
	N ₀ +N ₁ 组	N ₂ +N ₃ 组	对照组	F/ χ^2	P	N ₀ +N ₁ 组	N ₂ +N ₃ 组	对照组	F/ χ^2	P
	(n=103)	(n=100)	(n=100)			(n=64)	(n=64)	(n=64)		
肿瘤分化程度				8.277	0.004				13.812	<0.001
中低分化	62(60.19)	40(40.00)	—			41(64.06)	20(31.25)	—		
高分化	41(39.81)	60(60.00)	—			23(35.94)	44(68.75)	—		
临床分期				5.381	0.020				4.504	0.034
I+II期	59(57.28)	41(41.00)	—			39(60.94)	27(42.19)	—		
III+IV期	44(42.72)	59(59.00)	—			25(39.06)	37(57.81)	—		
白蛋白(g/L)	36.71±4.44	36.27±3.60	36.32±3.12	0.417	0.659	36.59±4.01	36.21±3.46	36.64±4.31	0.228	0.797
血红蛋白(g/L)	124.15±17.46	126.48±19.78	125.57±18.57	0.405	0.668	125.23±19.14	126.76±18.12	125.31±18.34	0.138	0.871
C-反应蛋白(mg/L)	4.46±4.45	4.23±4.21	4.31±4.33	0.074	0.929	4.35±4.03	4.47±4.15	4.36±4.16	0.017	0.983
三酰甘油(mmol/L)	1.04±0.56	1.11±0.78	1.08±0.64	0.283	0.754	1.12±0.48	1.17±0.65	1.11±0.57	0.203	0.817
总胆固醇(mmol/L)	4.43±1.23	4.29±1.18	1.08±0.64	0.827	0.409	4.53±1.04	4.31±1.19	4.61±1.24	1.148	0.319
肌酐(μ mol/L)	71.83±19.61	70.99±21.20	71.85±20.14	0.059	0.943	72.46±18.81	70.63±21.12	72.56±19.36	0.193	0.825
空腹血糖(mmol/L)	5.30±0.89	5.34±1.34	5.28±1.21	0.069	0.933	5.27±1.12	5.35±1.23	5.21±1.45	0.195	0.823
尿酸(μ mol/L)	320.68±124.33	337.92±89.67	317.32±104.31	1.065	0.346	317.37±120.21	332.87±90.31	316.34±105.64	0.488	0.615
血清钾(mmol/L)	3.98±0.56	4.11±0.54	3.87±0.68	4.061	0.018	4.01±0.53	4.13±0.58	3.99±0.64	1.072	0.344
血清钠(mmol/L)	139.58±2.93	140.22±3.21	139.88±3.41	1.024	0.360	139.41±2.84	139.74±3.13	139.34±3.14	0.316	0.729
血清钙(mmol/L)	2.28±0.12	2.25±0.13	2.29±0.14	2.562	0.079	2.24±0.11	2.27±0.14	2.23±0.15	1.535	0.218

注：—表示无数据。

2.2 匹配后的协变量均衡性检验 为了减少两组间混杂因素的影响,采用 PSM 匹配法选取年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、心脏病、脑卒中、肺结核 10 个协变量进行 1 : 1 匹配(卡钳值为 0.03),共匹配成功 64 对。匹配前 N₀ + N₁ 组和 N₂ + N₃ 组的倾向性评分极不均衡,匹配后两组的倾向评分总体趋势一致,大部分组间的标准差在 10% 以下,匹配效果较好,有效改善两组患者均衡性,见图 1、2。



注:A 为匹配前总体倾向评分的分布;B 为倾向评分在匹配人群中的分布。

图 1 NSCLC 患者在匹配队列和总体队列中的倾向评分分布

2.3 3 组受试者体液免疫特征比较 与 N₀ + N₁ 组患者和对照组比较,N₂ + N₃ 组患者 IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 更高($P<0.05$),见表 2。

2.4 NSCLC 体液免疫特征的纵隔淋巴结转移状态分层回归分析 将“IgA、IgM、IgG、C3、C4”作为自变

量,将“纵隔淋巴结转移状态”作为因变量进行分层回归分析,得出 IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 会对 NSCLC 患者纵隔淋巴结转移状态产生正向影响关系($P<0.05$),见表 3。

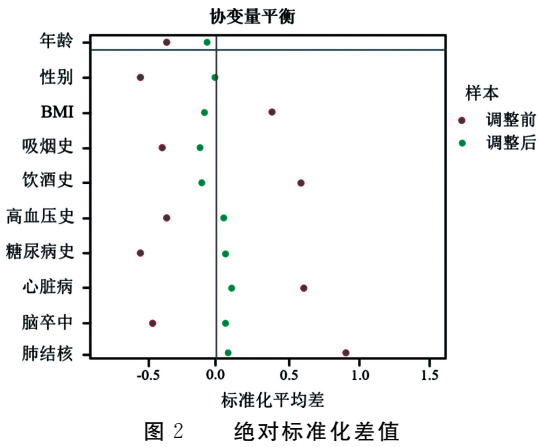


图 2 绝对标准化差值

2.5 单因素分析影响 NSCLC 患者 OS 的因素 以“患者年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、心脏病、脑卒中、肺结核、病理类型、肿瘤浸润深度、肿瘤分化程度、临床分期、IgA、IgM、IgG、C3、C4、白蛋白、血红蛋白、C 反应蛋白、三酰甘油、总胆固醇、肌酐、空腹血糖、尿酸、血清钾、血清钠、血清钙作为自变量,以 NSCLC 总生存时间 OS 为因变量,进行单因素回归分析。结果显示临床分期、IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 为 NSCLC 患者预后影响因素(均 $P<0.05$);而患者年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、

高血压史、糖尿病史、心脏病、脑卒中、肺结核、病理类型、肿瘤浸润深度、肿瘤分化程度、白蛋白、血红蛋白、C 反应蛋白、三酰甘油、总胆固醇、肌酐、空腹血糖、尿酸、血清钾、血清钠以及血清钙与预后无关(均 $P>0.05$),见表 4。

表 2 3 组受试者体液免疫特征比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组($n=64$)	N ₀ +N ₁ 组($n=64$)	N ₂ +N ₃ 组($n=64$)	F	P
IgA(mg/L)	1 513.32±458.76	1 748.42±492.62 ^a	2 045.75±586.66 ^{ab}	17.144	<0.001
IgM(mg/L)	1 105.31±278.12	1 213.46±302.79 ^a	1 382.84±261.18 ^{ab}	15.836	<0.001
IgG(g/L)	1 0.21±2.45	12.93±2.42 ^a	15.01±3.18 ^{ab}	50.633	<0.001
C3(mg/L)	1001.32±189.64	1106.91±173.03 ^a	1399.50±296.81 ^{ab}	53.051	<0.001
C4(mg/L)	264.41±136.35	337.90±134.91 ^a	589.40±166.40 ^{ab}	86.486	<0.001

注:^a 为与对照组比较, $P<0.05$;^b 为与 N₀+N₁ 组比较, $P<0.05$ 。

表 3 NSCLC 患者体液免疫特征的纵隔淋巴结转移状态分层回归分析

模型	项目	非标准化系数		t	P	β
		β	标准误			
分层 1	常数	5.454	0.275	19.833	<0.001	—
	IgA	0.331	0.106	3.123	<0.001	0.272
分层 2	常数	5.523	0.373	14.807	<0.001	—
	IgA	0.445	0.143	3.112	<0.001	0.294
	IgM	0.457	0.151	3.026	<0.001	0.291
分层 3	常数	6.264	0.502	12.478	<0.001	—
	IgA	0.512	0.137	3.737	<0.001	0.310
	IgM	0.535	0.134	3.993	<0.001	0.327
	IgG	0.553	0.131	4.221	<0.001	0.337
分层 4	常数	7.143	0.478	14.944	<0.001	—
	IgA	0.336	0.121	2.777	0.008	0.176
	IgM	0.382	0.173	2.208	0.017	0.152
	IgG	0.323	0.148	2.182	0.018	0.145
分层 5	C3	0.346	0.157	2.204	0.016	0.213
	常数	7.926	0.508	15.602	<0.001	—
	IgA	0.366	0.133	2.752	0.008	0.186
	IgM	0.377	0.184	2.049	0.018	0.143
	IgG	0.465	0.141	3.298	<0.001	0.291
	C3	0.372	0.168	2.214	0.016	0.223
	C4	0.387	0.176	2.199	0.017	0.156

注:—表示无数据。

2.6 体液免疫指标对 NSCLC 患者预后的回归分析 以体液免疫特征指标为自变量,NSCLC 预后为因变量,进行多因素 Cox 回归分析。结果显示 IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 升高为 NSCLC 预后的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表 5。

2.7 体液免疫特征与 NSCLC 患者 OS 曲线关联的 LOWESS 分析 LOWESS 方法分析 NSCLC 患者中位 OS 和其他连续变量之间的曲线关联。结果显示,NSCLC 患者中位 OS 与 IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 均具有一定的非线性关系,见图 3。

表 4 单因素分析影响 NSCLC 患者 OS 的因素

自变量	n	mOS (月)	95%CI	P
年龄(岁)				0.086
≤50	51	12.011	11.864~12.653	
>50	77	12.238	11.965~12.932	
性别				0.097
男	63	11.967	11.619~12.564	
女	65	12.126	12.002~12.991	
BMI(kg/m ²)				0.124
≤24	64	11.961	11.119~12.673	
>24	64	12.172	12.011~12.922	
吸烟史				0.158
有	66	11.937	11.610~12.569	
无	62	12.113	12.012~12.957	
饮酒史				0.237
有	60	12.197	11.110~12.987	
无	68	11.991	11.632~12.585	
高血压				0.213
有	61	12.156	11.119~12.903	
无	67	11.987	11.603~12.577	
糖尿病				0.159
有	62	12.113	11.011~12.898	
无	66	11.996	11.032~12.585	
心脏病				0.171
有	65	12.143	11.176~12.903	
无	63	11.989	11.862~12.589	
脑卒中				0.165
有	68	11.987	11.013~12.023	
无	60	12.101	11.014~12.126	
肺结核				0.247
有	63	12.105	11.718~13.023	
无	65	12.008	11.814~13.026	

续表 4 单因素分析影响 NSCLC 患者 OS 的因素				
自变量	<i>n</i>	mOS (月)	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
病理类型				0.268
鳞状细胞癌	65	11.989	11.613~13.213	
腺癌	63	12.113	11.511~13.336	
肿瘤浸润深度				0.347
T ₁ +T ₂	61	12.139	10.068~13.065	
T ₃ +T ₄	67	11.966	11.016~12.112	
肿瘤分化程度				0.146
中低分化	61	12.101	11.654~13.323	
高分化	67	11.987	11.123~13.152	
临床分期				<0.001
I+II	66	15.133	14.903~16.063	
III+IV	62	10.987	10.118~11.865	
IgA(mg/L)				0.001
≤1 900	68	14.068	13.074~15.756	
>1 900	60	10.307	9.705~11.357	
IgM(mg/L)				0.001
≤1 300	66	14.135	13.043~15.864	
>1 300	62	10.315	9.964~11.267	
IgG(g/L)				0.001
≤14	67	14.374	13.101~15.959	
>14	61	10.421	9.023~11.963	
C3(mg/L)				0.006
≤1 250	68	14.197	13.143~15.988	
>1 250	60	10.512	9.576~11.633	
C4(mg/L)				0.005
≤450	63	14.574	13.124~15.948	
>450	65	10.206	9.043~11.677	
白蛋白(g/L)				0.098
≤36	68	11.955	11.121~12.627	
>36	60	12.122	11.098~12.952	
血红蛋白(g/L)				0.087
≤126	65	11.903	11.109~12.672	
>126	63	12.164	11.321~12.997	
C反应蛋白(mg/L)				0.095
≤4.4	61	12.141	11.121~12.998	
>4.4	67	11.909	11.123~12.870	

续表 4 单因素分析影响 NSCLC 患者 OS 的因素				
自变量	<i>n</i>	mOS (月)	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
三酰甘油(mmol/L)				0.128
≤1	62	12.024	11.131~12.921	
>1	66	11.972	11.654~12.509	
总胆固醇(mmol/L)				0.144
≤4.3	69	12.051	11.918~13.723	
>4.3	59	11.903	11.014~13.326	
肌酐(μmol/L)				0.146
≤71	61	12.139	11.018~13.041	
>71	67	11.993	11.014~13.136	
空腹血糖(mmol/L)				
≤5.3	66	12.274	11.208~13.154	
>5.3	62	11.984	11.205~12.238	
尿酸(μmol/L)				0.196
≤320	64	12.187	11.345~13.125	
>320	64	11.507	10.934~12.961	
血清钾(mmol/L)				0.138
≤4.1	65	12.123	11.143~12.990	
>4.1	63	11.989	11.654~12.785	
血清钠(mmol/L)				0.156
≤139	68	12.078	11.541~13.456	
>139	60	11.976	11.015~13.127	
血清钙(mmol/L)				0.243
≤2.25	67	12.057	11.059~13.115	
>2.25	61	11.906	11.029~13.092	

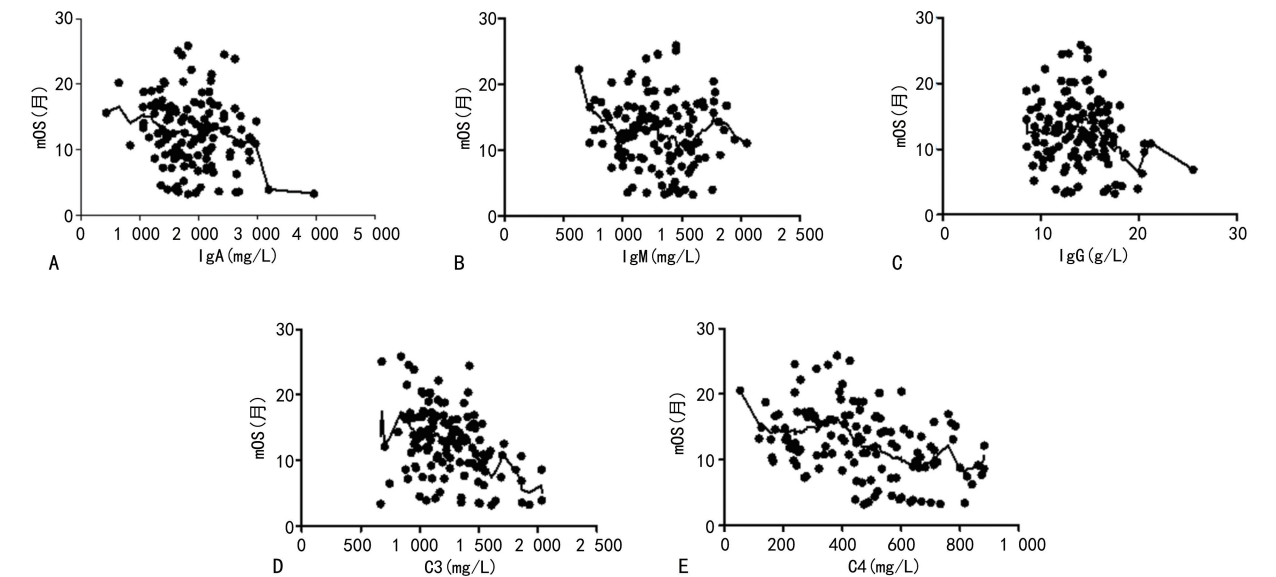
2.8 ROC 曲线分析体液免疫特征对 NSCLC 患者预后的预测价值 检测体液免疫特征 IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 对 NSCLC 预后的 AUC 分别为 0.787(95%*CI*:0.635~0.847)、0.782(95%*CI*:0.627~0.846)、0.779(95%*CI*:0.634~0.869)、0.759(95%*CI*:0.621~0.867)、0.751(95%*CI*:0.621~0.887),5 者联合后预测 NSCLC 预后的 AUC 为 0.804(95%*CI*:0.731~0.915),显著高于 5 者单独预测 NSCLC 预后的预测效能(*P*<0.05),见表 6。

表 5 体液免疫指标对 NSCLC 患者预后的回归分析						
自变量	<i>B</i>	<i>SE</i> (β)	<i>Wald</i> χ ²	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
IgA(mg/L)						
≤1800	—	—	—	—	1	—
>1800	1.760	0.364	23.379	0.001	5.812	5.075~6.329
IgM(mg/L)						
≤1200	—	—	—	—	1	—

续表 5 体液免疫指标对 NSCLC 患者预后的回归分析

自变量	<i>B</i>	<i>SE</i> (β)	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
IgG(g/L)						
>1200	1.780	0.422	17.792	0.001	5.930	5.074~6.357
≤13.5	—	—	—	—	1	—
>13.5	1.848	0.499	13.715	0.002	6.347	6.043~7.267
C3(mg/L)						
≤1250	—	—	—	—	1	—
>1250	1.704	0.360	22.404	0.001	5.496	5.101~6.259
C4(mg/L)						
≤450	—	—	—	—	1	—
>450	1.380	0.563	6.008	0.004	3.975	3.192~4.382

注：—表示无数据。



注：A 为 IgA 影响 mOS 的关联曲线；B 为 IgM 影响 mOS 的关联曲线；C 为 IgG 影响 mOS 的关联曲线；D 为 C3 影响 mOS 的关联曲线；E 为 C4 影响 mOS 的关联曲线。

图 3 体液免疫特征影响 NSCLC 患者 mOS 曲线关联的 LOWESS 分析

表 6 体液免疫特征联合预测 NSCLC 预后

项目	AUC	95% <i>CI</i>	Se	Sp	+LR	−LR	PPV	NPV
IgA	0.787	0.635~0.847	0.74	0.79	3.52	0.33	0.78	0.75
IgM	0.782	0.627~0.846	0.73	0.63	1.97	0.43	0.66	0.70
IgG	0.779	0.634~0.869	0.72	0.59	1.76	0.47	0.64	0.68
C3	0.759	0.621~0.867	0.79	0.58	1.88	0.36	0.65	0.73
C4	0.751	0.621~0.887	0.76	0.73	2.81	0.33	0.74	0.75
五者联合	0.804	0.731~0.915	0.79	0.82	4.39	0.26	0.81	0.80

3 讨 论

NSCLC 作为肺癌常见类型,早期往往没有明显临床症状,许多患者也因此延误了诊疗时机,当患者出现低热、咳嗽、咳痰、胸痛、气短等临床症状而就诊时,往往已经到了肺癌晚期,错过了最佳手术时机,转移性癌症患者往往需要采用靶向治疗或免疫治疗等^[7]。虽然近年来关于 NSCLC 的临床诊疗有了显著发展,治疗策略包括手术切除、化疗、靶向治疗和放射治疗,但预后仍然很差,患者的 5 年生存率维持在较

低水平^[8]。机体能够维持正常的免疫状态主要依赖于各免疫细胞之间的相互协作及相互制约,以产生适应的免疫应答^[9]。靠近肿瘤的三级淋巴组织的淋巴细胞是肿瘤前体细胞或者肿瘤细胞的微环境,在肿瘤复发中有一定作用。三级淋巴组织产生效应 T 细胞和 B 细胞,可以在肿瘤局部直接杀死肿瘤细胞,或者通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性途径(ADCC)和 CDC 效应杀伤肿瘤细胞。肿瘤细胞在膜表面上表达肿瘤特异抗原,宿主识别这类抗原产生免疫应答,浆

细胞产生 IgG 和 IgA 沿着成纤维细胞轨道扩散到肿瘤床中,提示三级淋巴组织具有抗肿瘤效应活性^[10]。按淋巴细胞表面分子和功能的不同,可将淋巴细胞分为 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞,B 淋巴细胞在受到抗原刺激后,可克隆分化为浆细胞,浆细胞可以产生靶向肿瘤相关抗原的 IgG 或 IgA 抗体,发挥体液免疫功能^[11]。

体液免疫是免疫系统一个非常重要的方面,肿瘤床上 T、B 和浆细胞的同时积聚预示着更好的生存率^[12]。IgG、IgM、IgA 是体液免疫中发挥抗感染免疫的主要抗体,其中 IgG 是全身性体液免疫反应主要效应分子,主要功能是抗病毒、抗菌和免疫调节,与恶性肿瘤和其他炎症性疾病密切相关^[13]。肿瘤相关抗原抗体的存在,通常与有利的临床结果和免疫治疗反应有关,但在富含补体的肿瘤中,IgG 也可以激活补体级联反应,导致过敏毒素的产生,从而维持促肿瘤性炎症反应和血管生成,而发挥肿瘤启动子的作用^[14]。IgM 是胚胎发育和体液免疫反应过程中出现的第一种抗体,人工补充 IgM 和 IgA 可以在移植手术中预防感染并发症^[15]。IgA 可分为血清型和分泌型两种,是在黏膜表面产生的最丰富的抗体类型,每天有近两克的 IgA 分泌到肠道中,分泌性 IgA(SIgA)为人体提供了对抗病原体和毒素的关键保护,IgA 的跨细胞作用伴随着一系列细胞内炎症途径的转录变化来抑制癌症进展^[16]。有报道称结直肠癌患者肿瘤部位的 IgG 浆细胞比例高于邻近正常黏膜组织^[17]。究其原因,一是由于肿瘤特异性抗原引发,又有伴发的感染、组织损伤等非特异性因素。二是肿瘤微环境(TME)中的多种免疫抑制细胞有效地抑制 T 细胞活性,从而有助于恶性肿瘤的免疫逃逸;同样也抑制了 Ts 细胞,Ts 细胞水平降低导致其对体液免疫和细胞免疫负向调节作用减弱,致使 B 细胞免疫反应过强,产生的免疫球蛋白升高^[18]。有学者分析 84 例肺癌患者免疫球蛋白的变化得出肺癌患者 IgG、IgA、IgM 低表达带来低死亡率,与本研究类似^[19]。另据报道一部分晚期肺癌患者因体液免疫受损,血清免疫球蛋白水平往往降低,这提示在对这部分肺癌患者进行化疗或放疗时给予适当的免疫治疗,增强患者的免疫功能,可能有利于疾病的好转^[20]。

补体是机体免疫系统的重要组成部分,末端补体复合物 C5b-9 为 3 条补体激活途径的共同末端通路,是先天免疫系统的杀菌成孔毒素,可以破坏肿瘤细胞膜脂质双层,诱导靶细胞裂解死亡。CD59 抑制 C5b-9,而 CD59 靶向抗体可以成功抵消 CD59,从而消除特定癌症细胞对的补体抑制作用^[21]。C3 是 3 种补体激活途径的中心效应分子,C4 是补体经典激活途径中另一重要组分^[22]。补体在人类自身免疫性、炎症性和感染性疾病中发挥重要作用,与癌症进展相关的生物学过程密切相关^[23]。C3 与癌症间存在作用关系:

外源性 C3 体外增强可促进胰腺癌细胞的增殖和活性;乳头状甲状腺癌中 C3 表达增加,C3 触及的补体激活级联反应参与了甲状腺癌的发病机制,上述研究提示,C3 的差异表达通过干扰机体炎症反应程度参与肿瘤的发生、发展过程。C4 是另一个重要的补体,高血清水平的 C4 和 C3 可作为骨髓瘤骨病的新标志物;支气管液中 C4 的持续升高,有助于对肺癌的早期诊断,且鉴别效果出色;生物信息学分析显示 C3 在舌鳞状细胞癌等肿瘤中差异表达,是胃癌潜在预后生物标志物和治疗靶点,C3 和 C4 表达在 NSCLC 癌症组织中比癌旁正常组织显著升高^[24]。甲状腺癌患者血清中 C3、C4 和 C5b-9 表达增高,补体甘露糖结合凝集素途径和替代途径过度激活参与了疾病的发病机制^[25]。

在本研究中,不同淋巴结转移状态的 NSCLC 患者 IgA、IgM、IgG、C3、C4、肿瘤浸润深度、肿瘤分化程度以及临床分期差异有统计学意义,在淋巴结转移状态严重的患者中显著升高。肿瘤 TNM 分期是肿瘤的一种评价机制,评价的等级越高通常说明恶性程度越高。T 通常代表的是肿瘤的大小、浸润程度以及周围组织、器官受到侵犯的情况;N 通常代表的是淋巴结的转移情况,主要是明确是否出现了淋巴结转移、局部淋巴结转移以及远处淋巴结转移等;M 通常代表的是远处转移的情况,主要是明确是否出现了肝、心、肺、骨骼等远处转移。恶性肿瘤按照 TNM 分期法,可以分 4 期,即 I 期、II 期、III 期和 IV 期,恶性肿瘤最大径 >5 cm 但是 ≤ 7 cm,出现局部淋巴结转移,没有远处转移时,属于 III 期。早期肿瘤的体积会比较小,而且通常不会出现淋巴结转移以及远处转移,代表了较好的预后。如果出现了淋巴结转移或者远处转移,通常表示疾病已经进入了中晚期,代表了较差的预后^[26]。肺门与纵隔淋巴结状态是 NSCLC 患者治疗方式的重要决定因素,肿瘤患者淋巴结转移状态由 N0+N1 发展至 N2+N3,肿瘤浸润深度由 T1+T2 恶化至 T3+T4,临床分期由 I+II 期发展至 III+IV 期以及肿瘤最大径增大,肿瘤特异性抗原伴发炎症、组织损伤等非特异性抗原,引发免疫球蛋白升高。补体参与炎症反应,在癌细胞发生、发展过程中持续升高,与 NSCLC 不良预后密切相关^[27]。患者 IgA、IgM、IgG、C3 以及 C4 表达升高是 NSCLC 预后的独立危险因素,结合传统 TNM 分期显著提高了预测 NSCLC 预后的准确性,NSCLC 预后的联合预测效能达到 0.804。

本研究的局限性在于研究纳入的样本量较小,纳入的样本数据来自同一医疗中心,结果难免存在一定偏倚,且随访时间较短,有待后续开展大样本、多中心、长周期的随机对照试验;虽已明确体液免疫特征对 NSCLC 患者 OS 的影响,但未进行加入细胞免疫特征的比较,可在后续研究中将此纳入数据分析,不

断改进。

综上所述, IgA、IgM、IgG、C3、C4 表达升高以及临床分期是 NSCLC 预后的独立危险因素。本研究就免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG、C3 和 C4 在 NSCLC 患者血清中的差异表达进行分析, 旨在找寻 NSCLC 预后评估的有效分子标志物。

参考文献

- [1] SRIVASTAVA S, MOHANTY A, NAM A, et al. Chemokines and NSCLC: emerging role in prognosis, heterogeneity, and therapeutics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(2): 233-246.
- [2] CHEN P, LIU Y, WEN Y, ZHOU C. Non-small cell lung cancer in China[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(10): 937-970.
- [3] DOWNS-CANNER S M, MEIER J, VINCENT B G, et al. B cell function in the tumor microenvironment[J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 169-193.
- [4] TANGYE S G, NGUYEN T, DEENICK E K, et al. Inborn errors of human B cell development, differentiation, and function[J]. *J Exp Med*, 2023, 220(7): e20221105.
- [5] 王凯, 辛鑫. 微小 RNA-155 和免疫球蛋白 G 及 CD44 在非小细胞肺癌中的表达情况及其对患者预后的预测价值研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(3): 12-17.
- [6] VLAICU S I, TATOMIR A, RUS V, et al. Role of C5b-9 and RGC-32 in Cancer[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1054.
- [7] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-Small cell lung cancer, version 3. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(5): 497-530.
- [8] LI Y, YAN B, HE S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115891.
- [9] SUO C, DANN E, GOH I, et al. Mapping the developing human immune system across organs[J]. *Science*, 2022, 376(6597): eabo0510.
- [10] MEYLAN M, PETITPREZ F, BECHT E, et al. Tertiary lymphoid structures generate and propagate anti-tumor antibody-producing plasma cells in renal cell cancer[J]. *Immunity*, 2022, 55(3): 527-541.
- [11] KURAOKA M, YE H C, BAJIC G, et al. Recall of B cell memory depends on relative locations of prime and boost immunization[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(71): 5311.
- [12] MANDAL G, BISWAS S, ANADON C M, et al. IgA-dominated humoral immune responses govern patients' outcome in endometrial cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(5): 859-871.
- [13] VATTEPU R, SNEED S L, ANTHONY R M. Sialylation as an important regulator of antibody function[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 818736.
- [14] FRIDMAN W H, MEYLAN M, PETITPREZ F, et al. B cells and tertiary lymphoid structures as determinants of tumour immune contexture and clinical outcome[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(7): 441-457.
- [15] IMMOHR M B, BÖTTGER C, AUBIN H, et al. IgM-enriched immunoglobulin as adjuvant therapy for heart transplant after infection of left ventricular assist devices[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(5): 3630-3635.
- [16] CHAE J, CHOI J, CHUNG J. Polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) in cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(19): 17683-17690.
- [17] XIA J, XIE Z, NIU G, et al. Single-cell landscape and clinical outcomes of infiltrating B cells in colorectal cancer[J]. *Immunology*, 2023, 168(1): 135-151.
- [18] WU Y, YI M, NIU M, et al. Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 184.
- [19] YAN M, CHEN S, FAN H, et al. Effect of EGFR-TKI targeted therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(11): 7916-7923.
- [20] ROE K. NK-cell exhaustion, B-cell exhaustion and T-cell exhaustion-the differences and similarities[J]. *Immunology*, 2022, 166(2): 155-168.
- [21] SANDOMENICO A, RUGGIERO A, IACCARINO E, et al. Unveiling CD59-Antibody interactions to design paratope-mimicking peptides for complement modulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8561.
- [22] ZARANTONELLO A, REVEL M, GRUNENWALD A, et al. C3-dependent effector functions of complement[J]. *Immunol Rev*, 2023, 313(1): 120-138.
- [23] MONACH P A. Complement[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(1): 1-8.
- [24] 芦翼飞, 任中海, 王磊, 等. 补体 C3 和 C4 表达水平与早期非小细胞肺癌老年肥胖患者临床病理特征及预后的相关性分析[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(3): 367-370.
- [25] ZHAO C, YU Y, LIU J, et al. Diversity of complement activation in different thyroid diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106: 108636.
- [26] TSENG Y C, H SU HS, LIN Y H, et al. Does size affect the prognosis of resectable thymoma beyond the eighth edition TNM? [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(3): 346-352.
- [27] XIANG M, ZHANG H, KOU L, et al. Low level of complement factor H increases the risk of cancer-related death in patients with small-cell lung cancer[J]. *Postgrad Med J*, 2022, 98(1166): 919-924.

(收稿日期: 2024-05-26 修回日期: 2024-10-28)