

• 论 著 •

外周血 CD3⁺ T 细胞亚群比例及炎症细胞因子表达谱对恶性胸腹水患者深部热疗后复发风险的预测价值*

吴兴军, 包 赞, 许秋燕, 王海霞, 王 露[△]

扬州大学附属泰州第二人民医院肿瘤科, 江苏泰州 225300

摘要:目的 基于外周血 CD3⁺ T 细胞亚群比例及炎症细胞因子表达谱特征构建恶性胸腹水患者深部热疗后复发风险预测模型并验证其效能。方法 回顾性分析 2023 年 9 月至 2024 年 5 月就诊于该院的 188 例恶性胸腹水患者的临床特征及诊疗经过。所有患者均接受化疗联合深部热疗, 根据治疗结束后 3 个月内恶性胸腹水是否复发分为未复发组($n=130$)和复发组($n=58$)。比较两组患者一般临床资料、治疗结束时常规肿瘤标志物、CD3⁺ T 细胞亚群比例及炎症细胞因子表达谱水平的差异。通过单因素、多因素 Logistic 回归分析筛选恶性胸腹水患者复发的危险因素并建立风险预测模型, 应用受试者工作特征(ROC)曲线评价该预测模型对恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发风险的有效性。结果 复发组患者年龄、临床分期Ⅳ期患者比例、血清 CEA、CA125、TGF- β 水平、CD8⁺ T 细胞比例均显著高于未复发组($P<0.05$), CD4⁺ T 细胞比例、CD4⁺/CD8⁺、血清 IL-10 水平均显著低于未复发组($P<0.05$); 单因素及多因素 Logistic 回归分析结果提示 CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD4⁺/CD8⁺、IL-10、TGF- β 均是恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发的重要影响因素($P<0.05$); ROC 曲线分析结果显示, 基于上述影响因素构建的预测模型联合预测恶性胸腹水患者深度热疗后复发的 AUC(95%CI)为 0.708(0.614~0.802), 提示其具有较高的临床预测效能。结论 基于 T 细胞亚群计数及血清炎症细胞因子构建的预测模型可有效预测恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后的复发风险, 并对恶性胸腹水患者疗效评估和指导深部热疗方案优化均具有一定临床价值。

关键词: 恶性胸腹水; 深部热疗; T 细胞亚群; 炎症细胞因子; 风险预测模型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.008

中图法分类号: R446.1; R730.5

文章编号: 1673-4130(2025)21-2607-07

文献标志码: A

Predictive value of the proportion of peripheral blood CD3⁺ T cell subsets and the expression profile of inflammatory cytokines for the recurrence risk of patients with malignant pleural and peritoneal effusion after deep hyperthermia*

WU Xingjun, BAO Yun, XU Qiuyan, WANG Haixia, WANG Lu[△]

Department of Oncology, Taizhou Second People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Taizhou, Jiangsu 225300, China

Abstract: Objective To construct and verify a recurrence risk prediction model for patients with malignant pleural and peritoneal effusion after deep hyperthermia based on the proportion of peripheral blood CD3⁺ T cell subsets and the expression profile of inflammatory cytokines. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical characteristics, diagnosis and treatment processes of 188 patients with malignant pleural and peritoneal effusion who visited this hospital from September 2023 to May 2024. All patients received chemotherapy combined with deep hyperthermia and were divided into the non-recurrence group ($n=130$) and the recurrence group ($n=58$) based on whether malignant pleural and peritoneal effusion recurred within 3 months after the end of treatment. The differences in general clinical data, conventional tumor markers at the end of treatment, the proportion of CD3⁺ T cell subsets, and the expression profile levels of inflammatory cytokines between the two groups of patients were compared. The risk factors for recurrence in patients with malignant pleural and peritoneal effusion were screened through univariate and multivariate Logistic regression analyses, and a risk prediction model was established. The receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the effectiveness of this prediction model for the recurrence risk of pa-

* 基金项目: 江苏省卫生健康委科研立项课题(20210315)。

作者简介: 吴兴军, 男, 主任医师, 主要从事乳腺癌、肺癌综合治疗及研究。 [△] 通信作者, E-mail: 12276562@qq.com。

tients with malignant pleural and peritoneal effusion after chemotherapy combined with deep hyperthermia.

Results The age of patients in the recurrence group, the proportion of stage IV patients, the levels of serum CEA, CA125, TGF-β, and the proportion of CD8⁺ T cells were significantly higher than those in the non-recurrence group ($P<0.05$), while the proportion of CD4⁺ T cells, CD4⁺/CD8⁺, and the level of serum IL-10 were significantly lower than those in the non-recurrence group ($P<0.05$). The results of univariate and multivariate Logistic regression analysis indicated that CD4⁺ T, CD8⁺ T, CD4⁺/CD8⁺, IL-10, and TGF-β were all important influencing factors for recurrence after chemotherapy combined with deep hyperthermia in patients with malignant pleural and peritoneal effusion ($P<0.05$). The AUC(95%CI) of the predictive model constructed based on the above influencing factors by ROC curve analysis was 0.708(0.614—0.802), suggesting a high clinical predictive efficacy.

Conclusion The predictive model constructed based on T-cell subset counts and serum inflammatory cytokines can effectively predict the recurrence risk of patients with malignant pleural and peritoneal effusion after chemotherapy combined with deep hyperthermia. It has certain clinical value for the therapeutic effect evaluation of patients with malignant pleural and peritoneal effusion and for guiding the optimization of deep hyperthermia regimens.

Key words: malignant pleural and peritoneal effusion; deep hyperthermia; T cell subsets; inflammatory cytokines; risk prediction model

恶性胸腹水是晚期肿瘤的标志性症状及体征,往往预示恶性肿瘤患者生存质量下降和生存期缩短^[1]。既往研究认为,恶性胸腹水的发生与多种因素相关,包括肿瘤细胞转移、趋化因子及炎症微环境改变、胸腹膜通透性变化、细胞免疫持续抑制状态等^[2-3]。深部热疗作为一种非侵入性治疗手段,在恶性胸腹水患者中的应用价值日益凸显。既往研究表明,深部热疗通过局部加热,使肿瘤细胞温度升高,影响肿瘤细胞膜的稳定性、肿瘤细胞增殖水平及肿瘤微环境重塑过程^[4-5]。在恶性胸腹水患者中,深部热疗的应用可以有效减少胸腹水生成,缓解患者症状并提高其生活质量。既往研究指出,热疗引起的高温环境能够抑制 DNA 损伤修复相关蛋白,进而导致肿瘤细胞无法有效修复受损的 DNA 并诱导肿瘤细胞凋亡或抑制其增殖;同时,深部热疗与化疗药物联合应用,可增强化疗药物的敏感性,降低化疗药物的不良反应,提高治疗效果^[6-7]。然而,深部热疗对恶性胸腹水患者疾病复发也有一定影响。一方面,高温环境下肿瘤细胞的 DNA 修复能力减弱,使得肿瘤细胞对放射线和化疗药物的抵抗性降低,有利于减少复发;另一方面,若热疗温度控制不当,可能无法有效杀灭肿瘤细胞,反而可能导致机体炎症细胞因子大量释放^[8]。有研究发现,热疗可能引起白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)等促炎症细胞因子大量释放,导致肿瘤微环境的进一步恶化,并促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[9]。此外,深部热疗可能对正常组织造成一定损伤,影响患者的康复和免疫力,间接增加复发可能性^[10]。基于上述研究背景,本研究将基于外周血 CD3⁺ T 细胞亚群比例及炎症细胞因子表达谱特征构建恶性胸腹水患者深部热疗后复发风险的预测模型

并验证其效能,为更准确评估恶性胸腹水患者深部热疗效果提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2023 年 9 月至 2024 年 5 月就诊于本院的 278 例恶性胸腹水患者的临床特征及诊疗经过。入组患者均经过腹部或胸部 B 超检查提示存在胸腹水,且符合恶性胸腹水的临床诊断标准:在胸腹水细胞沉淀中观察到恶性细胞或在胸膜/腹膜活检组织中观察到恶性肿瘤的病理变化^[11]。所有患者需接受完整的化疗联合深部热疗,同时治疗周期结束时恶性胸腹水经病理学诊断应达到“消失”。排除无法配合进行胸腹水抽取检验、缺少病理学诊断金标准结果、合并神经-精神类疾病无法配合进行灌注化疗或深部热疗、预期生存期<3 个月的患者。最终 188 例恶性胸腹水患者纳入研究,平均年龄(64.93±4.11)岁;男 99 例、女 89 例;恶性腹水 103 例,恶性胸水 85 例;肺癌 42 例,乳腺癌 40 例,胃癌 37 例,肝胆系恶性肿瘤 69 例。

1.2 治疗方法及分组 所有患者均在 B 超引导下进行闭式引流胸腹水,留置导管方便后续进行胸腔/腹腔内顺铂灌注化疗。入选患者均联合应用深部热疗(内生场热疗机设置功率高于 2 000 W),每周 3 次,每次持续 60 min,要求 10 min 内将肿瘤中心温度提升并稳定于 43℃。所有患者在接受持续 4 个周期(21 d 为 1 个周期)的化疗联合深部热疗结束后判定恶性胸腹水是否消失。对恶性胸腹水消失者进行至少 3 个月的持续随访,末次随访时间为 2024 年 7 月 30 日。根据随访期间患者是否再次出现恶性胸腹水划分为未复发组($n=130$)和复发组($n=58$)。恶性胸腹水复发的诊断依据影像学、胸腹水生化检测及病理

检查结果。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 比较两组患者年龄、性别、治疗前体重指数、基础疾病(糖尿病、高血压)史、吸烟史、饮酒史、恶性胸腹水类型(胸水、腹水)、原发性肿瘤类型(肺癌、乳腺癌、胃癌、肝胆系恶性肿瘤)、临床分期(Ⅲ、Ⅳ期)等一般临床资料。

1.3.2 常规肿瘤标志物 收集两组患者化疗联合深部热疗结束时外周血样本,在室温下以 1 500 r/min 及有效半径 10 cm 离心 15 min,分离获得上层血清后,通过化学发光免疫分析法测定血清肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125、CA199、CA724 水平。

1.3.3 CD3⁺ T 细胞亚群 比较两组患者化疗联合深部热疗结束时外周血 CD3⁺ T 细胞亚群比例:所有患者均于治疗前在本院抽取外周静脉血 3 mL 用于 T 细胞亚群检测,全血样本用 CD3、CD4、CD8 流式抗体孵育后通过 BD FACS 流式细胞仪测定 CD4⁺ T 细胞亚群比例、CD8⁺ T 细胞亚群比例,根据结果计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.3.4 炎症细胞因子表达谱 收集两组患者化疗联合深部热疗结束时外周血样本,在室温下以 1 500 r/min、10 cm 有效半径离心 15 min,分离获得上层血清后通过酶联免疫吸附法测定炎症细胞因子表达谱水平。主要检测并比较的细胞因子包括:IL-1β、IL-8、IL-10、IL-12、TNF-α、肿瘤生长因子 β(TGF-β)、血管内皮生长因子(VEGF)。

1.4 统计学处理 使用 SPSS26.0 进行统计学处理。经检验,所有计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。将组间差异有统计学意义的指标纳入二元 Logistic 回归分析的自变量,通过单因素、多因素回归分析方法逐步筛选恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发的危险因素,并通过受试者工作特征(ROC)曲线评估各危险因素联合预测恶性胸腹水复发风险的有效性。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 复发组和未复发组一般临床资料比较 两组患

者性别、体重指数、基础病史、吸烟史、饮酒史、恶性胸腹水类型、原发性肿瘤类型比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),复发组患者年龄、临床分期Ⅳ期患者比例显著高于未复发组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 复发组和未复发组常规肿瘤标志物比较 两组患者血清 AFP、CA199、CA724 水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),复发组患者血清 CEA、CA125 水平均显著高于未复发组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 复发组和未复发组 CD3⁺ T 细胞亚群比较 复发组患者 CD4⁺ T 细胞比例、CD4⁺/CD8⁺ 显著低于未复发组,CD8⁺ T 细胞比例显著高于未复发组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 1 复发组和未复发组一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n*)

项目	未复发组 (<i>n</i> =130)	复发组 (<i>n</i> =58)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	64.45±4.06	65.83±4.12	2.147	0.033
性别			0.021	0.885
男	68	31		
女	62	27		
体重指数(kg/m ²)	21.42±1.65	21.48±1.56	0.235	0.814
基础病史				
糖尿病	39	15	0.335	0.562
高血压	67	31	0.059	0.809
吸烟史	76	33	0.040	0.841
饮酒史	53	21	0.350	0.554
恶性胸腹水类型			1.795	0.180
胸水	63	22		
腹水	67	36		
原发性肿瘤类型			0.666	0.881
肺癌	30	12		
乳腺癌	29	11		
胃癌	24	13		
肝胆系恶性肿瘤	47	22		
临床分期			3.899	0.048
Ⅲ期	65	20		
Ⅳ期	65	38		

表 2 复发组和未复发组常规肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AFP(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA199(U/mL)	CA724(U/mL)
未复发组	130	48.89±6.83	61.71±7.58	104.69±9.39	35.30±6.68	40.89±6.30
复发组	58	48.77±6.93	63.67±7.30	108.37±10.26	35.51±6.14	41.04±5.87
<i>t</i>		0.104	2.328	2.409	0.196	0.154
<i>P</i>		0.917	0.022	0.017	0.845	0.878

2.4 复发组和未复发组炎症细胞因子表达谱比较 复发组患血清 TGF-β 水平显著高于未复发组,血清 IL-10 水平均显著低于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 复发组和未复发组 CD3 ⁺ T 细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ T(%)	CD8 ⁺ T(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
未复发组	130	54.80±6.18	30.55±4.66	1.82±0.14
复发组	58	52.60±6.29	32.28±4.20	1.71±0.43
<i>t</i>		2.238	2.432	2.660
<i>P</i>		0.026	0.016	0.008

2.5 恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发的影响因素分析 以恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发情况为因变量赋值(复发=1、未复发=0),以一般资料、血清肿瘤标志物、CD3⁺ T 细胞亚群、炎症细胞因子中差异有统计学意义的指标为自变量(赋值临床分期Ⅳ期=1,临床分期Ⅲ期=0;年龄、AFP、CEA、CA125、CA199、CA724、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/

CD8⁺、IL-1β、IL-8、IL-10、IL-12、TNF-α、TGF-β、VEGF 均取原数值),逐步进行单因素、多因素 Logistic 回归分析(单因素分析中 $P<0.05$ 指标纳入多因素分析过程),结果提示 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-10、TGF-β 均是恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发的重要影响因素($P<0.05$)。见表 5、6。

表 4 复发组和未复发组炎症细胞因子表达谱比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)				
项目	未复发组 (<i>n</i> =130)	复发组 (<i>n</i> =58)	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-1β	28.46±5.72	28.40±6.55	0.063	0.950
IL-8	53.54±7.01	53.33±8.03	0.185	0.853
IL-10	102.44±8.44	95.25±33.84	2.276	0.024
IL-12	24.16±6.82	22.75±7.10	1.295	0.197
TNF-α	78.40±7.55	79.03±7.07	0.536	0.593
TGF-β	134.37±10.23	139.15±19.02	2.234	0.027
VEGF	41.77±6.15	42.39±8.23	0.571	0.569

表 5 恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发的单因素 Logistic 回归分析					
项目	β	<i>SE</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄	0.088	0.042	2.104	0.035	1.091(1.006~1.184)
AFP	−0.002	0.023	−0.104	0.917	0.998(0.953~1.044)
CEA	0.035	0.021	1.637	0.102	1.036(0.993~1.080)
CA125	0.040	0.017	2.352	0.019	1.041(1.007~1.076)
CA199	0.005	0.024	0.197	0.844	1.005(0.958~1.054)
CA724	0.004	0.026	0.155	0.877	1.004(0.955~1.056)
CD4 ⁺	−0.058	0.027	−2.192	0.028	0.943(0.896~0.994)
CD8 ⁺	0.086	0.036	2.373	0.018	1.090(1.015~1.170)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	−1.702	0.661	−2.574	0.010	0.182(0.050~0.666)
IL-1β	−0.002	0.027	−0.063	0.949	0.998(0.948~1.052)
IL-8	−0.004	0.022	−0.186	0.852	0.996(0.955~1.039)
IL-10	−0.024	0.011	−2.184	0.029	0.976(0.955~0.998)
IL-12	−0.030	0.023	−1.290	0.197	0.970(0.927~1.016)
TNF-α	0.012	0.021	0.538	0.591	1.012(0.970~1.055)
TGF-β	0.027	0.012	2.187	0.029	1.027(1.003~1.052)
VEGF	0.013	0.023	0.573	0.567	1.013(0.968~1.061)
临床分期					
Ⅲ期	—	—	—	—	1.000(参照)
Ⅳ期	0.642	0.327	1.961	0.050	1.900(1.001~3.608)

注:—表示无数据。

表 6 恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发的单因素 Logistic 回归分析					
项目	β	<i>SE</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
常量	−10.601	5.173	−2.049	0.040	0(0~0.630)
年龄	0.084	0.047	1.785	0.074	1.087(0.992~1.192)
CA125	0.025	0.013	1.883	0.060	1.025(0.999~1.053)

续表 6 恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发的单因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Z	P	OR (95%CI)
CD4 ⁺	-0.061	0.029	-2.122	0.034	0.941(0.889~0.995)
CD8 ⁺	0.095	0.040	2.376	0.018	1.100(1.017~1.190)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-1.107	0.481	-2.626	0.014	0.330(0.087~0.555)
IL-10	-0.036	0.010	-2.105	0.036	0.985(0.966~0.993)
TGF- β	0.041	0.019	2.185	0.029	1.042(1.004~1.081)
临床分期					
Ⅲ期	—	—	—	—	1.000(参照)
Ⅳ期	0.584	0.370	1.577	0.115	1.793(0.868~3.705)

注：—表示无数据。

2.6 恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发的风险预测模型及其效能 根据多因素 Logistic 回归分析结果构建恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发的风险预测模型： $P(\text{复发}) = -10.601 - 0.061 \times \text{CD4}^+ \text{T} + 0.095 \times \text{CD8}^+ \text{T} - 1.107 \times \text{CD4}^+ / \text{CD8}^+ - 0.036 \times \text{IL-10} + 0.041 \times \text{TGF-}\beta$ 。ROC 曲线分析结果表明,该模型预测恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发的 AUC(95%CI)为 0.708(95%CI:0.614~0.802),此时模型预测的灵敏度为 0.694、特异度为 0.711,提示具有较高临床预测效能。

3 讨 论

胸腹水是晚期癌症患者常见的并发症,它不仅是肿瘤进展的临床标志,也是肿瘤远处转移的特征之一。在人体固有免疫系统中,T 淋巴细胞扮演着至关重要的角色,它们在识别和消除肿瘤细胞的过程中发挥效用。特别是在恶性胸腹水中,可以发现大量的淋巴细胞,其中以 CD4⁺T 细胞亚群为主。既往研究显示,与良性胸腹水相比,恶性胸腹水中的 CD3⁺和 CD3⁺CD4⁺细胞比例降低,而 CD3⁺CD8⁺细胞比例则相对升高,进一步证实恶性胸腹水患者存在显著的 T 淋巴细胞亚群失衡^[12]。本研究结果发现,复发组患者 CD4⁺T 细胞比例、CD4⁺/CD8⁺显著低于未复发组,而 CD8⁺T 细胞比例显著高于未复发组,该结论与既往研究中恶性胸腹水患者的 CD3⁺T 细胞亚群比例特征具有相似性。本研究通过单因素和多因素 Logistic 回归分析发现,CD4⁺T 细胞比例、CD8⁺T 细胞比例和二者的比值均是影响恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后复发的重要因素。分析潜在机制,正常情况下 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞相互协调,共同维持机体的免疫平衡;但在恶性胸腹水患者中,CD4⁺T 细胞比例下降、CD8⁺T 细胞比例升高导致的失衡会影响机体的抗肿瘤免疫反应。CD4⁺T 细胞不仅能够激活自身免疫反应,还能促进肿瘤特异性免疫应答,其数量减少会削弱免疫应答的强度^[13]。而 CD8⁺T 细胞则具有直接的细胞毒性作用,当其与肿瘤细胞接触时,能够释放颗粒酶、穿孔素等细胞毒性

物质导致靶细胞溶解^[14]。此外,CD8⁺T 细胞释放的细胞因子还能够诱导靶细胞的凋亡,从而在抗肿瘤免疫中发挥关键作用^[15],但过高的 CD8⁺T 细胞比例可能导致免疫抑制微环境的形成,诱导肿瘤细胞更容易逃避机体的免疫监视,从而增加复发风险。本研究结果进一步提示,恶性胸腹水患者即使在接受深部热疗后仍可能存在不同程度细胞免疫紊乱,而严重的 T 细胞免疫功能异常对于患者治疗结束后的复发具有重要影响作用。

除了免疫功能参与影响恶性胸腹水的严重程度、进展及复发风险外,恶性胸腹水中大多含有多种炎症细胞因子、趋化因子和肿瘤细胞基质成分,这些物质也共同形成了与肿瘤组织及外周血液类似的肿瘤微环境^[16]。有研究指出,恶性胸腹水的形成,尤其是恶性胸腹水往往伴随着多种炎症细胞因子的参与,这也导致患者胸腹水中免疫细胞组成、细胞因子的分布与外周血液可能存在较大差异^[17-18]。虽然直接抽取胸腹水并检验其中炎症细胞因子表达谱具有重要临床指导意义,但对于胸腹水经治疗后消失的患者并无胸腔、腹腔穿刺指征,因此在外周血中寻找可能具有预测患者恶性胸腹水复发的相关标志物具有更重要的临床意义。

本研究结果发现,接受化疗联合深部热疗后复发的恶性胸腹水患者血清 CEA、CA125、TGF- β 水平均显著高于未复发组,血清 IL-10 水平均显著低于未复发组,并且通过逐步 Logistic 回归分析发现,高水平 TGF- β 、低水平 IL-10 均是治疗后复发的重要影响因素。分析原因可能是,TGF- β 在肿瘤的发生、发展过程中扮演着复杂的角色,其介导的上皮-间质转化(EMT)与肿瘤复发密切相关。在恶性胸腹水患者中,高水平的 TGF- β 可以诱导肿瘤细胞发生 EMT 并引起上皮细胞失去极性和细胞间连接,增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。TGF- β 表达水平较高的肺癌患者更容易发生远端转移或肿瘤复发^[19]。既往研究发现,TGF- β 的表达水平与肿瘤的临床分期呈正相关,而与患者的生存率呈负相关^[20-21]。有研究发现,IL-10 能

够通过增强辅助性 T 细胞 1 型(Th1)细胞因子和提升效应 T 细胞的活性来对肿瘤细胞进行杀伤,而 IL-10 基因的缺失可能会加速肿瘤的生长^[22-23]。此外,IL-10 在免疫微环境中对肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)具有重要的调控作用,可通过影响 TAMs 的 M1/M2 极化平衡影响肿瘤复发风险。本研究中,复发组患者血清 IL-10 水平较低,这可能导致 M1 型巨噬细胞的抗肿瘤活性无法有效发挥,从而无法有效抑制肿瘤细胞的生长和扩散,增加了恶性胸腹水患者治疗后的复发风险^[24]。总之,在恶性胸腹水等肿瘤微环境中 IL-10 作为经典的辅助性 T 细胞 2 型(Th2)细胞因子可发挥肿瘤抑制作用,较高水平的 IL-10 往往提示恶性胸腹水患者治疗后炎症水平降低、免疫功能恢复,因此治疗后复发的风险也相对较低。

本研究也存在一定局限性。首先,本研究样本量相对较少,对恶性胸腹水患者群体的代表性可能不足。其次,本研究入组患者的原发肿瘤类型多样,包括肺癌、乳腺癌、胃癌、肝胆系恶性肿瘤等,不同肿瘤来源可能对 T 细胞亚群或炎症细胞因子水平产生影响,但考虑到样本量的局限性,未对不同肿瘤来源进行分层分析,因此也无法评估构建的预测模型在不同肿瘤类型患者中的应用价值是否存在差异。针对上述研究不足,未来将通过样本量扩大研究及分层分析,进一步探讨不同肿瘤来源患者中 T 细胞亚群和炎症细胞因子的变化规律,以及本模型在不同肿瘤类型中的适用性,从而更精准地评估患者的复发风险,为临床治疗提供更有针对性的指导。

综上所述,本研究通过回顾性研究发现基于 T 细胞亚群计数及血清炎症细胞因子构建的预测模型可有效预测恶性胸腹水患者化疗联合深部热疗后的复发风险,对于未来恶性胸腹水患者疗效评估和指导深部热疗方案优化均具有一定临床价值。

参考文献

[1] SUVVARI P, NAIR A, MANTHA S S P, et al. Management of malignant ascites by indwelling tunnelled catheters in Indian setup: a case series[J]. Indian J Palliat Care, 2021, 27(2): 349-353.

[2] HUGHES S M, CARMICHAEL J J. Malignant pleural effusions: updates in diagnosis and management[J]. Life, 2022, 13(1): 115.

[3] PENG P, YANG Y, DU J, et al. Prognostic biomarkers of malignant patients with pleural effusion: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 99.

[4] 王平, 王艳秋, 乔辉, 等. 胸腹腔灌注化疗序贯高频热疗在老年恶性胸腹腔积液患者中的应用效果[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2024, 11(2): 15-19.

[5] 李怀, 李微, 陈荣斌. 晚期恶性胸腹水患者应用洛铂体腔热灌注联合体外高频深部热疗治疗的临床效果分析[J].

中外医疗, 2021, 40(22): 59-61.

[6] FERREIRO L, SUÁREZ-ANTELO J, ÁLVAREZ-DOBANO J M, et al. Malignant pleural effusion: diagnosis and management[J]. Can Respir J, 2020, 2020(1): 2950751.

[7] 樊霞, 邱文丹, 韦丽丽. 深部热疗配合胸腹腔内注射顺铂及甘露聚糖肽在恶性胸腹水中的疗效及对生活质量的影响[J]. 中外医学研究, 2023, 21(2): 1-5.

[8] 赵丽丽, 丁宁. 深部热疗联合局部化疗治疗恶性胸腹水的临床观察[J]. 当代医学, 2020, 26(9): 158-160.

[9] ZHU W, PAN S, ZHANG J, et al. The role of hyperthermia in the treatment of tumor[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2024, 204: 104541.

[10] ABRÃO F C, DE ABREU I R L B, DE OLIVEIRA M C, et al. Prognostic factors of recurrence of malignant pleural effusion: what is the role of neoplasia progression? [J]. J Thorac Dis, 2020, 12(3): 813-822.

[11] JI J, SHI T, YAN L, et al. Development of a diagnostic algorithm to ascertain malignant pleural effusion utilizing clinical indicators and serum metal concentrations[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1431318.

[12] LIU D, HEIJ L R, CZIGANY Z, et al. The role of tumor-infiltrating lymphocytes in cholangiocarcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 127.

[13] FERRONIKA P, DHIYANI S A, BUDIARTI T, et al. Regulatory T cells but not tumour-infiltrating lymphocytes correlate with tumour invasion depth in basal cell carcinoma[J]. Diagnostics, 2022, 12(12): 2987.

[14] 李姣姣, 赵永昌, 武军霞. 原发性肝癌根治术后恶性胸腹水患者 T 淋巴细胞及 NK 细胞水平观察[J]. 肝脏, 2023, 28(8): 924-927.

[15] IZAR B, TIROSH I, STOVER E H, et al. A single-cell landscape of high-grade serous ovarian cancer[J]. Nat Med, 2020, 26(8): 1271-1279.

[16] UCHENDU I, ZHILENKOVA A, PIROGOVA Y, et al. Cytokines as potential therapeutic targets and their role in the diagnosis and prediction of cancers[J]. Curr Pharm Des, 2023, 29(32): 2552-2567.

[17] KEIT E, COUTU B, ZHEN W, et al. Systemic inflammation is associated with inferior disease control and survival in stage III non-small cell lung cancer[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(3): 227.

[18] SMETANA K J, MASARÍK M. Advances in cancer metabolism and tumour microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4071.

[19] GOUGH N R, XIANG X, MISHRA L. TGF- β signaling in liver, pancreas, and gastrointestinal diseases and cancer[J]. Gastroenterology, 2021, 161(2): 434-452. e15.

[20] ITO M, NAKANO M, ARIYAMA H, et al. Macrophages are primed to transdifferentiate into fibroblasts in malignant ascites and pleural effusions[J]. Cancer Lett, 2022, 532: 215597.

• 论 著 •

基于高通量测序对非小细胞肺癌患者基因突变情况与临床病理特征关系的研究^{*}

杨雪琪¹, 杜珍武², 刘伯红³, 庞其升⁴, 秦续元¹, 张桂珍^{1△}

1. 长春肿瘤医院基因检测中心, 吉林长春 130015; 2. 吉林大学第二医院骨科研究所, 吉林长春 130041;
3. 长春肿瘤医院胸部内科, 吉林长春 130015; 4. 长春肿瘤医院胸部外科, 吉林长春 130015

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌患者中基因突变的检出率及其分布特征, 并分析其与临床病理特征之间的关系。方法 收集 2020 年 4 月至 2023 年 12 月在长春肿瘤医院基因检测中心进行高通量基因检测的 213 例非小细胞肺癌患者的基因检测结果及临床病理资料。采用高通量测序技术对 26 个基因进行突变检测, 分析突变频率及其分布与患者临床病理特征之间的关系。结果 213 例非小细胞肺癌患者中, 有 192 例 (90.14%) 患者至少检测到 1 种基因突变, 其中突变频率较高的基因有肿瘤蛋白 p53 (TP53, 60.56%)、表皮生长因子受体 (EGFR, 46.48%)、Kirsten 鼠肉瘤基因 (KRAS, 14.55%)、间变性淋巴瘤激酶 (ALK, 11.74%)、磷脂酰肌醇 3 激酶催化亚单位 α (PIK3CA, 8.92%); 1 类药物证据等级 132 例 (30.28%), 2 类药物证据等级 11 例 (2.52%)。在女性、非吸烟者及肺腺癌患者中, EGFR 基因突变的发生率更高 ($P < 0.05$); TP53 突变通常出现在女性、吸烟者及临床分期 IV 期的患者; ALK 突变多见于年轻的患者, 而 KRAS 突变更常见于吸烟的男性患者。结论 对非小细胞肺癌基因突变的分布特征及其临床病理特征的关系进行分析, 可为进一步优化非小细胞肺癌患者的基因检测提供科学依据, 并为临床治疗提供指导。

关键词: 非小细胞肺癌; 基因检测; 高通量测序; 基因突变; 临床病理特征

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.009

中图法分类号: R734.2

文章编号: 1673-4130(2025)21-2613-08

文献标志码: A

Relationship between gene mutations and clinicopathological characteristics in patients with non-small cell lung cancer based on high-throughput sequencing^{*}

YANG Xueqi¹, DU Zhenwu², LIU Bohong³, PANG Qisheng⁴, QIN Xuyuan¹, ZHANG Guizhen^{1△}

1. Gene Detection Center, Changchun Cancer Hospital, Changchun, Jilin 130015, China;
2. Orthopedics Research Institute, Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130041, China; 3. Department of Thoracic Medicine, Changchun Cancer Hospital, Changchun, Jilin 130015, China; 4. Department of Thoracic Surgery, Changchun Cancer Hospital, Changchun, Jilin 130015, China

Abstract: Objective To explore the detection rate and distribution characteristics of gene mutations in patients with non-small cell lung cancer, and to analyze their relationship with clinicopathological characteristics.

Methods The genetic testing results and clinicopathological data of 213 patients with non-small cell lung cancer who underwent high-throughput genetic testing at the Gene Detection Center, Changchun Cancer Hospital from April 2020 to December 2023 were collected. High-throughput sequencing technology was used to detect mutations in 26 genes, and the relationship between the mutation frequency and its distribution and the clinicopathological characteristics of patients was analyzed. **Results** Among 213 patients with non-small cell lung cancer, 192 cases (90.14%) had at least one gene mutation detected. Among them, the genes with relatively high mutation frequencies were TP53 (60.56%), EGFR (46.48%), KRAS (14.55%), ALK fusion (11.74%), and PIK3CA (8.92%). There were 132 cases (30.28%) of evidence level for Class 1 drugs and 11 cases (2.52%) of evidence level for Class 2 drugs. The incidence of EGFR gene mutations was higher in

^{*} 基金项目: 吉林省科技厅项目 (YDZJ202201ZYTS127); 吉林省发展和改革委员会项目 (2023C041-6/2023C011); 吉林省卫生厅项目 (2024A036)。

作者简介: 杨雪琪, 女, 技师, 主要从事基因检测研究。△ 通信作者, E-mail: zgz@jlu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20251013.0845.002\(2025-10-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20251013.0845.002(2025-10-13))