



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

专科文献

在线投稿 稿件查询 期刊阅读

搜索: 请输入您想要的信息 搜索 高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献 >> 肿瘤科

肿瘤科

健择联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者外周血CD4+CD25+Foxp3+调节T细胞的影响

发表时间: 2011-12-22 9:28:02 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 周妮 作者单位: 湖北省鄂州市中医院肿瘤科

【摘要】 目的 探讨健择联合顺铂对非小细胞肺癌患者免疫耐受的调控作用。方法 38例经病理学或细胞学确诊的NSCLC患者,采用健择、顺铂联合化疗方案,应用流式细胞仪检测化疗前后外周血CD4+ CD25+ Foxp3+调节T细胞(Treg)占CD4+T细胞的百分率。结果 化疗前NSCLC患者外周血CD4+ CD25+ Foxp3+调节T细胞(Treg)占CD4+T细胞的比率明显高于健康对照组($P<0.05$);化疗后NSCLC患者外周血CD4+CD25+ Foxp3+调节T细胞(Treg)占CD4+T细胞的百分率较化疗前显著降低($P<0.05$);但鳞癌、腺癌及腺鳞癌3组间化疗前、化疗后各项指标之间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 健择联合顺铂化疗可调控晚期非小细胞肺癌机体的肿瘤免疫耐受,改善患者的免疫功能。

【关键词】 CD4+CD25+Foxp3+调节T细胞(Treg) 流式细胞术 化疗

细胞术 化疗

肺癌是严重威胁人类生命健康的常见恶性肿瘤,它的发生、发展与机体的免疫功能状态有关。细胞免疫是机体抗肿瘤免疫的重要机制,其细胞免疫应答主要是T细胞介导的特异性细胞免疫。T细胞是重要的免疫调节细胞,可发挥正、负两方面调节作用[1]。在上个世纪九十年代中期,由Sakaguchi等首先证实了CD4 CD25 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)为一类具有免疫抑制作用的T细胞,约占外周CD4 T细胞的5%~10%。其不仅能抑制自身免疫性疾病的发生,还可能参与肿瘤免疫的调节,肿瘤环境中CD4+CD25+Treg比例增加,导致肿瘤免疫耐受[2]。非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)大多确诊均较晚,化疗成为重要的治疗手段。健择(Gemzar Gemcitabine化学名盐酸吉西他滨)是一种新型人工合成的嘧啶核苷酸类似物。有关资料显示,健择是目前疗效较好、毒副作用较少的新型抗肿瘤药。与铂剂联合(Gemcitabine+Cisplatin, GP)是目前治疗肺癌有较显著的临床疗效的一线方案。“GP”方案化疗对CD4+CD25+调节性T细胞的影响,国外罕见报道;国内未见报道。

本文采用流式细胞仪技术分析38例NSCLC患者外周血CD4+CD25+Foxp3+ Treg细胞的百分率在健择联合顺铂化疗前后的改变,从而探讨该化疗方案对NSCLC患者机体免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本组38例原发性NSCLC患者均为我肿瘤中心2006年1月~2007年7月收治的住院病人,年龄37~72岁,平均年龄 55.1 ± 7.2 岁,其中男25例,女13例。初治者28例,复治者10例。按UICC1992年提出的TNM法分期分为:IIIa期7例、IIIb期10例、IV期21例。病理分型:鳞癌14例、腺癌21例、腺鳞癌3例。38例均经病理学或细胞学确诊;有可测量的病灶;Karnofsky评分 >60 分;预计生存期 ≥ 3 个月,血常规、肝肾功能正常;治疗前1个月内未做过其他抗肿瘤治疗,近3个月内未用过免疫增强剂。对照组为本院体检健康者15例,男8例,女7例,年龄26~68岁,平均 48.2 ± 12 岁。

特色服务

Serves

- 在线投稿
- 投稿指南
- 绿色通道
- 特色专区
- 服务流程
- 常见问题
- 编辑中心
- 期刊阅读

期刊约稿

- 中国社区医师
- 吉林医学
- 中外医疗
- 中国医学工程
- 中国卫生产业

推荐期刊

吉林医学



- 期刊介绍
- 在线阅读
- 在线订阅
- 在线投稿

题名撰写

医学论文题名撰写中常见问题

在线客服...

QQ留言 1254635326

QQ交谈 4006089123

545493140(重要)

400-6089-123 68590972

1.2 研究设计及化疗方案

分别于化疗前、每周化疗结束后第3天采集NSCLC患者外周血,检测CD4+CD25+Foxp3+调节T细胞水平。化疗方案均采用GP方案:健择1250mg/m²静脉滴注30min滴完,d1、8;顺铂30mg/m²静脉滴注,d1~d3;以21d为1周期。

1.3 CD4+CD25+Foxp3+调节T细胞的检测

1.3.1 试剂和设备 FITC标记的鼠抗人CD3抗体,PE标记的鼠抗人CD4抗体,PE标记的鼠抗人CD8,FITC标记的鼠抗人CD25抗体,Cychrome标记的CD69和CD45RA抗体,PE标记的鼠抗人Foxp3抗体。CD4同型对照分别为PE标记的鼠抗人IgG1免疫球蛋白,FITC标记的鼠抗人IgG1免疫球蛋白(均购自美国BD公司)。

1.3.2 流式细胞仪分析 所有观察对象均于清晨空腹抽取静脉血2ml,EDTA抗凝。应用荧光直接标记法及流式细胞仪检测外周血单个核细胞(PBMC)膜表面CD3、CD4、CD8、CD25。取不同荧光标记的单克隆抗体各20μl,分别加入100μl肝素抗凝的外周血,室温下孵育15min,然后加入红细胞裂解液,PBS液洗涤2次,用流式细胞仪(BD公司,FACS Calibur)检测,Cellquest软件分析数据,记录阳性细胞百分率,减去非特异对照值。

Foxp3检测:外周血肝素抗凝,1500r/min离心5min,弃上清,收集细胞,收集后的细胞用PBS重悬。然后取两支试管分别标记1和2,第1管加CD4 percp 3.5μl,第2管加CD4 percp CD25 FITC各3.5μl,然后加入150μl的PBS孵育20min,再加入1ml红细胞裂解液避光8~10min,1500r/min离心5min,弃上清,沉淀加1ml PBS重悬,再1500r/min离心5min,弃上清,加入Foxp3破膜剂500μl,室温避光30min。1500r/min离心5min,弃上清,沉淀加1ml PBS重悬(重复一次)。第2管加7μl Foxp3 PE,然后1和2管均置于4℃孵育30min。加1ml PBS重悬,再1500r/min离心5min,弃上清。加1ml PBS重悬,再1000r/min离心5min,弃上清。加300μl PBS重悬,上机检测。

1.4 统计学方法 采用SPSS13.0统计软件行t检验和方差分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌组外周血CD4+CD25+Foxp3+Treg细胞比例升高

健康对照组外周血CD4+CD25+Foxp3+Treg占CD4+T细胞比例为0.51%±0.54%;肺癌患者外周血CD4+CD25+Foxp3+Treg占CD4+T细胞比例为1.96%±0.73%,两组比较差异有统计学意义(P<0.05)。

2.2 健择联合顺铂化疗对NSCLC患者外周血CD4+CD25+Foxp3+ Treg的影响

与化疗前比较,化疗后CD4+CD25+Foxp3+/CD4+比例显著低于化疗前,两者差异有统计学意义(P<0.05)。

正常对照(B C)及NSCLC(D E)流式代表图(A为实验阴性对照)细胞水平占总CD4T细胞的比率与正常对照组比较 健择联合顺铂化疗对NSCLC患者外周血

2.3 健择联合顺铂化疗对不同类型NSCLC患者外周血CD4+CD25+Foxp3+Treg的影响

可见:①化疗前鳞癌、腺癌、腺鳞癌组患者的CD4+CD25+Foxp3+/CD4+细胞比例显著高于对照组(P<0.05);②化疗后3组患者的CD4+CD25+Foxp3+/CD4+细胞比例显著低于化疗前(P<0.05);③3组间化疗前及化疗后各项指标之间差异无统计学意义(P>0.05)。健择联合顺铂化疗对不同类型NSCLC患者外周血#与化疗前比较(compared to pre chemotherapy group);P<0.05

3 讨论

肺癌的发生发展及转归与机体免疫功能状态,尤其是与细胞免疫功能密切相关。可表达CD25+(即IL-2受体的α链)的CD4+T细胞是近年来发现的一种新型免疫抑制细胞,其在免疫应答中发挥重要的负调节作用,可以下调靶细胞IL-2Ra链的表达,抑制靶细胞增殖。近年研究显示,Treg介导的免疫抑制是肿瘤免疫逃逸的重要机制之一,也是肿瘤免疫治疗的主要障碍[3, 4]。大量的实验证据表明,由CD4+CD25+ Treg细胞介导对自身反应性细胞的调节也是自身免疫耐受建立的重要机制之一。因此,可以推测CD4+CD25+ Treg细胞在维持自身耐受的同时,也可能抑制肿瘤免疫。去除CD4+CD25+ Treg细胞,能促进机体对肿瘤细胞表达的多种抗原的应答[5]。Foxp3是目前公认的CD4+CD25+ Treg细胞的特异性标志。它的表达及功能与CD4CD25调节性T细胞密切相关,对调节性T细胞的成熟及功能发挥了非常重要的作用,仅Foxp3+的CD4+CD25+ Treg细胞才具有免疫抑制功能[6, 7]。

我们既往研究表明,NSCLC患者外周血的CD4+CD25+ Treg比例增加,提示恶性肿瘤患者免疫功能失调与肿瘤患者外周血调节T细胞比例增加有关,而且III、IV期患者外周血CD4+CD25+ Treg水平高于I、II期患者[8],提示NSCLC患者免疫功能受到抑制。同时检测外周血CD4+CD25+ Treg水平可能用以提示恶性肿瘤的进展。目前人们对CD4+CD25+Treg细胞究竟如何抑制效应性T细胞的机制还不清楚。有动物试验证实应用抗CD25抗体抑制CD4+CD25+ Treg功能可提高抗肿瘤免疫功能[9, 10]

目前70%的NSCLC患者已失去手术机会,从而化疗成为其主要的治疗方法之一。探究化疗对免疫功能的影响和免疫功能与肿瘤治疗效果的关系对于提高肿瘤综合治疗水平,加强对预后的认识有着重要的临床意义。健择目前作为肺癌化疗的一线用药广泛应用于临床,其主要通过抑制肿瘤细胞DNA合成,将细胞阻断在G1期,最终导致肿瘤细胞凋亡,而发挥其细胞毒作用,属细胞周期特异性抗肿瘤药。健择联合顺铂化疗,有效率在29%~54%之间[11]。

本研究表明：晚期NSCLC患者应用健择联合顺铂方案化疗后外周血中CD4+CD25+Foxp3+/CD4+细胞的比值较化疗前显著降低(P<0.05)，化疗后与对照组接近；说明GP方案化疗可下调Treg水平，从而提示NSCLC患者在应用健择联合顺铂方案化疗后不但通过细胞毒作用有效控制肿瘤，同时可下调肿瘤环境Treg水平对抗肿瘤免疫逃逸，有效提高机体抗肿瘤免疫功能，改善预后。该研究结果为优先选择GP方案首程治疗晚期NSCLC提供了新的理论依据。本研究还显示化疗前后不同类型的晚期NSCLC，鳞癌、腺癌及腺鳞癌3组之间外周血中CD4+CD25+Foxp3+/CD4+的比值差异无统计学意义(P>0.05)，需进一步扩大病例数，进行分层分析。在今后的研究中将对对比研究GP方案与其他化疗方案对NSCLC患者外周血的CD4+CD25+Foxp3+Treg细胞的影响，以及化疗后不同时间点的变化特点，并探讨其临床意义。

【参考文献】

- [1] 龚非力.医学免疫学[M].第1版.北京:科学出版社,2003.165-174.
- [2] Sakaguchi S,Sakaguchi N,Asano M,et al . Immunologic self tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor chains (CD25) :breakdown of a single mechanism of self tolerance causes various autoimmune diseases[J]. J Immunol ,1995 ,155(3):1151-1164.
- [3] 刘莉,姚军霞,丁乾,等.肿瘤患者中高表达白细胞分化抗原25的调节T细胞检测及其临床意义[J].中华检验医学杂志,2006,29(4):304-306.
- [4] Zou W.Regulatory T cells,tumor immunity and immunotherapy (review)[J]. Nat Rev Immunol,2006,6(4):295-307.
- [5] Gallimore A ,Aguchi S. Regulation of tumor of immunity by CD25+ T cells[J]. Immunology, 2002,107(1):5-9.
- [6] Hori S ,Nomura T ,Sakaguchi S ,et al. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3[J]. Science,2003,259(5609):1057-1061.
- [7] Fontenot J D,Gavin M A, Rudensky A Y,et al. Foxp3 Programs the development and function of CD4+CD25+regulatory T cells [J].Nat Immunol,2003,4(4):330-336.
- [8] Liu Li, Yao Junxia, Ding Qian, et al. CD4+CD25high Regulatory Cellin Peripheral Blood of NSCLC[J]. Acta of Huazhong Uni of Sci and Technology [Med Sci], 2006,26(5):548-550.
- [9] Diedrichsen AC ,Hjelmberg B ,Christensen PB ,et al . Prognostic value of the CD4 +/ CD8+ ratio of the tumour infiltrating lymphocytes in colorectal cancer and HLA-DR expression on tumour cells[J].Cancer Immunol Immunother,2003,52(7) :423-428.
- [10]Sutmuller RP,van Duivenvoorde LM,van Elsas A,et al . Synergism of cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 blockade and depletion of CD25 (+) regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte responses [J].J Exp Med,2001,194(6):823-832.
- [11]管忠震,陈如琴,徐光川,等. Gemcitabine治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].癌症,1999,18(3):214-245.

相关文章

- ▶ 健择联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者外周血CD4+CD25+Foxp3+调节T细胞的影响 2011-12-22
- ▶ 健择联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者外周血CD4+CD25+Foxp3+调节T细胞的影响 2010-3-22

[★ 加入收藏夹](#) [👤 复制给朋友](#) [🌐 分享到外站](#)

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

重置

▲ 上一页

当前第1页, 共1页

▼ 下一页



创新医学网
www.yixue360.com

[关于我们](#) | [合作伙伴](#) | [特色服务](#) | [客户留言](#) | [免责声明](#) | [学术团队](#) | [学术动态](#) | [项目合作](#) | [招贤纳士](#) | [联系方式](#)

电话: 400-6089-123 029-68590970 68590971 68590972 68590973 传真: 029-68590977

服务邮箱: vip@yixue360.com QQ: 1254635326 (修稿) QQ: 545493140 (项目合作)

Copyright © 2007 - 2012 www.yixue360.com , All Rights Reserved 陕ICP备:08003669号



匿名交谈