

新辅助化疗对局部晚期非小细胞肺癌肿瘤标记物和淋巴细胞亚群的影响

王 纯, 卢宏达

(湖北省武汉市中心医院北院肿瘤科, 武汉 430024)

摘要:目的 观察新辅助化疗对不同病理类型的局部晚期非小细胞肺癌(NSCLC)肿瘤标记物、淋巴细胞亚群的影响。

方法 选取该院新辅助化疗的局部晚期 NSCLC 患者为研究对象, 共计 40 例, 选取 20 例体检的健康人群为对照组, 比较不同病理类型的 NSCLC 肿瘤标记物癌胚抗原(CEA)、糖类蛋白-125(CA-125)、细胞角蛋白 19 可溶性片段(CYFRA21-1)的水平以及淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 比例。分析不同疗效的 NSCLC 患者肿瘤标记物水平及淋巴细胞亚群的差异。**结果** (1) 腺癌、鳞癌患者 CEA、CA-125 和 CYFRA21-1 水平均显著高于健康人群($P < 0.05$); 鳞癌患者 CEA 升高水平低于腺癌, 而鳞癌 CA-125 和 CYFRA21-1 升高水平高于腺癌($P < 0.05$); 相对于健康人群, 腺癌、鳞癌患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著降低, 而 CD8⁺ 升高($P < 0.05$); 但鳞癌、腺癌患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 差异无统计学意义($P > 0.05$)。 (2) 经 2 个周期化疗后, 缓解和部分缓解共 18 例, 稳定和进展共 22 例。新辅助化疗有效的鳞癌患者血清 CA-125 和 CYFRA21-1 水平显著降低($P < 0.05$), 新辅助化疗有效的腺癌患者血清 CEA 和 CYFRA21-1 水平显著降低($P < 0.05$)。新辅助化疗有效鳞癌、腺癌患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高, CD8⁺ 降低。**结论** 不同病理类型的晚期 NSCLC 患者血清肿瘤标记物表达水平具有一定的差异, 血清标记物与淋巴细胞亚群的变化均可作为评价新辅助化疗疗效的指标。

关键词: 非小细胞肺癌; 晚期; 新辅助化疗; 肿瘤标记物; 淋巴细胞亚群

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.021

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)01-0061-03

Effect of neoadjuvant chemotherapy on locally advanced non-small cell lung cancer tumor markers and lymphocyte subsets

Wang Chun, Lu Hongda

(Department of Oncology, Wuhan Central Hospital, Wuhan, Hubei 430024, China)

Abstract: Objective To observe and analyze the effect of neoadjuvant chemotherapy on locally advanced non-small cell lung cancer tumor markers and lymphocyte subsets of different pathological type. **Methods** A total number of 40 NSCLC patients which received neoadjuvant chemotherapy and 20 normal people were selected in our study. To compare the differences of CEA, CA-125, CYFRA21-1 and lymphocyte subset in NSCLC patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma and the differences of CEA, CA-125, CYFRA21-1 and lymphocyte subset in patients with different clinical effect. **Results** (1) The CEA, CA-125, CYFRA21-1 in patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma were both higher than normal people. The CEA level in patients with adenocarcinoma was higher than squamous cell carcinoma, while the CA-125 and CYFRA21-1 in squamous cell carcinoma were higher than adenocarcinoma. The CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ in patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma both had obvious differences with normal people. But there were no obvious differences between patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. (2) There were 18 cases of CR+PR while 22 cases of SD+PD. The CA-125 and CYFRA21-1 were decreased in patients of squamous cell carcinoma with clinical effective while the CEA and CYFRA21-1 were decreased in adenocarcinoma with clinical effective. The CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ increased and CD8⁺ decreased in patients of squamous cell carcinoma or adenocarcinoma with clinical effective. **Conclusion** The tumor marker and lymphocyte subsets values had obvious differences in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Both tumor marker and lymphocyte subsets were useful in diagnosis.

Key words: non-small cell lung cancer; advanced; neoadjuvant chemotherapy; tumor marker; lymphocyte subsets

国内外学者研究血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 可溶性片段(CYFRA21-1)等肿瘤标志物对非小细胞肺癌(NSCLC)的诊断价值较多, 早期 NSCLC 患者在影像学检查阴性或者无临床症状时, 外周血中的肿瘤标志物可出现异常升高^[1]。有学者研究发现 NSCLC 患者的血清肿瘤标志物表达水平与体内肿瘤负荷具有正相关性^[2]。新辅助化疗可降低 NSCLC 的肿瘤负荷, 提高手术切除率^[3], 临床上常用影像学变化评估其疗效, 但由于影像学检查不涉及 NSCLC 的病理分型, 而且也无法评估患者化疗前后免疫功能的变化, 具有一定的局限性。由于肿瘤细胞生物学的多态性和复杂性, 临床常用

的几种肿瘤标志物的敏感性、特异性都存在一定的局限性。作者采用 CEA、CA-125、CYFRA21-1 三种肿瘤标志物以及淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 比例联合检测, 分析新辅助化疗对不同病理类型的 NSCLC 患者的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 3 月至 2013 年 1 月首诊的局部 NSCLC 患者为研究对象, 共 40 例纳入观察组。其中男 28 例, 女 12 例, 年龄 38~70 岁, 平均(50.8±10.1)岁。入选患者均经病理学确诊, 临床分期为ⅢA 或ⅢB 期, 均有可测量的病灶, 其中鳞癌 16 例, 腺癌 24 例, 均无化疗禁忌证, 肝、肾功

能基本正常,不伴炎性及自身免疫性疾病,Karnofsky 评分大于或等于 70 分,预计生存期超过 3 个月,化疗间期未行其他免疫治疗。选择本院 20 例体检的健康人群为对照组,男 12 例,女 8 例,年龄 35~67 岁,平均(47.5±9.5)岁。两组人群的性别、年龄无统计学差异,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 观察组患者采用 GP 新辅助化疗,第 1,8 天吉西他滨 1 000 mg/m² 静脉滴注;第 1 天顺铂 80 mg/m² 静脉滴注,21 d 为 1 个周期,化疗期间常规水化,预防呕吐,定期复查血常规、肝肾功能,监测化疗不良反应并给予对症治疗。

1.3 研究方法 比较 NSCLC 鳞癌、腺癌患者的血清肿瘤标记物 CEA、CA-125、CYFRA21-1 的水平以及淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 比例。观察新辅助化疗后的临床效果,比较不同疗效的 NSCLC 患者肿瘤标记物水平及淋巴细胞亚群的差异。疗效判断:以治疗前病灶 CT 等影像学检查为基准,根据 RECIST 评价 2 个周期化疗结束后复查的疗效,有效为完全缓解(CR)+部分缓解(PR),无效为稳定(SD)+进展(PD)。

1.4 检测指标 采集观察患者化疗前及化疗后 14 d 空腹静脉血 5 mL,对照组抽取静脉血 5 mL,离心后取血清,采用放射免疫法及配套试剂盒检测血清 CEA、CA-125、CYFRA21-1。同样方法采血,抗凝,离心后滴加免疫荧光标记抗体,采用全血溶血法,在 Epics-XL 流式细胞仪上检测淋巴细胞及其亚群,严格按说明书进行操作,计算 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 各阳性细胞的百分比。

1.5 统计学处理 本次研究所得数据均由 SPSS13.0 软件统计包进行统计学处理,两组计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间对比

采用 t 检验,疗效等计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗前不同病理类型非小细胞肺癌中肿瘤标记物的表达比较 见表 1。经比较发现,腺癌、鳞癌患者 CEA、CA-125 和 CYFRA21-1 水平均显著高于健康人群($P<0.05$);观察组组内比较,鳞癌患者 CEA 升高水平低于腺癌,而鳞癌 CA-125 和 CYFRA21-1 升高水平高于腺癌($P<0.05$)。

2.2 化疗前不同病理类型非小细胞肺癌淋巴细胞的比较 见表 2。相对于健康人群,腺癌、鳞癌患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著降低,而 CD8⁺ 升高($P<0.05$);观察组组内比较,鳞癌、腺癌患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 无显著差异($P>0.05$)。

2.3 新辅助化疗后观察组患者血清肿瘤标记物与淋巴细胞的变化。 经 2 个周期化疗后,CR+PR 共 18 例,其中鳞癌 6 例,腺癌 12 例,均为新辅助化疗有效对象,SD+PD 22 例,其中鳞癌 10 例,腺癌 12 例,均为新辅助化疗无效对象。不同疗效的鳞癌或腺癌患者血清肿瘤标记物及淋巴细胞水平,见表 3、4。
(1)新辅助化疗有效的鳞癌患者血清 CA-125 和 CYFRA21-1 水平显著降低($P<0.05$),CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著升高,CD8⁺ 显著降低,而 CEA 降低不明显($P>0.05$)。
(2)新辅助化疗有效的腺癌患者血清 CEA 和 CYFRA21-1 水平显著降低($P<0.05$),CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著升高,CD8⁺ 显著降低,而 CA-125 降低不明显($P>0.05$)。

表 1 化疗前不同病理类型非小细胞肺癌中肿瘤标记物的表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	病理类型	CEA(ng/mL)	CA-125(U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)
观察组	鳞癌($n=16$)	9.73±5.34*	78.43±23.54*	13.44±4.26*
	腺癌($n=24$)	20.54±5.61*#	59.51±11.39*#	7.87±4.98*#
对照组($n=20$)		2.03±1.03	12.45±3.02	1.02±0.27

*: $P<0.05$,与对照组比较;#: $P<0.05$,与鳞癌组比较。

表 2 化疗前不同病理类型非小细胞肺癌淋巴细胞的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	病理类型	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	鳞癌($n=16$)	58.85±3.69*	26.92±5.18*	26.03±5.02*	1.11±0.36*
	腺癌($n=24$)	61.68±5.26*	25.49±4.01*	26.09±4.48*	1.09±0.50*
对照组($n=20$)		68.56±6.84	38.54±7.62	23.16±5.08	1.75±0.46

*: $P<0.05$,与对照组比较。

表 3 化疗有效与无效的鳞癌患者血清肿瘤标记物及淋巴细胞的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	CR+PR($n=6$)		SD+PD($n=10$)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
CEA(ng/mL)	8.21±2.34*	7.58±1.89	11.55±1.32	12.42±2.31
CA-125(U/mL)	77.43±13.54	52.05±16.24*	85.65±17.56	80.61±17.92
CYFRA21-1(ng/mL)	12.39±4.26*	7.71±3.23*	13.37±3.91	13.06±4.68
CD3 ⁺ (%)	57.72±4.69	67.52±4.42*	62.27±4.38	61.18±4.85
CD4 ⁺ (%)	27.52±4.15	35.71±4.52*	26.97±4.85	27.32±5.24
CD8 ⁺ (%)	26.81±4.52	23.07±4.75*	26.22±4.20	25.15±4.90
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.10±0.44	1.52±0.41*	1.08±0.52	1.10±0.45

*: $P<0.05$,与对照组比较。

表 4 化疗有效与无效的腺癌患者血清肿瘤标记物及淋巴细胞的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	CR+PR($n=12$)		SD+PD($n=12$)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
CEA(ng/mL)	19.89±3.37	6.20±1.37*	21.03±2.35	19.65±3.97
CA-125(U/mL)	61.41±18.77	49.17±9.47*	59.65±14.62	57.35±7.29
CYFRA21-1(ng/mL)	7.30±3.93	6.02±3.23	7.93±3.42	8.06±2.77
CD3+(%)	62.72±4.69	68.35±4.15*	61.58±3.94	62.52±3.77
CD4+(%)	26.52±4.22	34.36±4.11*	26.78±3.24	26.16±3.05
CD8+(%)	24.95±3.67	22.94±2.54*	25.90±2.20	25.39±3.94
CD4+/CD8+	1.13±0.44	1.54±0.37*	1.07±0.52	1.11±0.38

* : $P < 0.05$, 与对照组比较。

3 讨 论

血清 CEA 水平常用于评价肿瘤及肿瘤转移、发展的辅助诊断指标,可在多种肿瘤中表达,其特异性较低。有学者发现血清 CEA 在腺癌中的敏感性高于鳞癌,约为 60%~80%,并且其升高水平与肿瘤的广泛程度具有相关性^[4]。CA-125 是一种细胞表面糖蛋白抗原,主要在卵巢癌上皮细胞膜上表达,可作为卵巢癌的血清标志物之一,也可在肺癌细胞中产生。Kimura 等^[5]认为血清 CA-125 可作为肺癌预后指标之一,而且不受 NSCLC 的组织学分型限制,但也有研究发现 CA-125 水平在 NSCLC 腺癌表达显著高于鳞癌。CYFRA21-1 是新的细胞骨架的标志物,主要分布于单复层肿瘤上皮细胞,在 NSCLC 血清中显著升高,有学者认为其可作为 NSCLC 的首选肿瘤标志物,并且其变化水平与化疗疗效有关^[6]。因此,作者综合其他相关报道,在研究中采用 CEA、CA-125、CYFRA21-1 三种肿瘤标志物联合检测,以更好的观察新辅助化疗前后不同病理类型的晚期 NSCLC 患者血清肿瘤标志物变化特点。本次研究结果显示新辅助化疗前腺癌、鳞癌患者 CEA、CA-125、CYFRA21-1 水平均显著高于正常人群;NSCLC 组内比较,鳞癌患者 CEA 升高水平低于腺癌,而鳞癌 CA-125 和 CYFRA21-1 升高水平高于腺癌,提示病理类型不同的 NSCLC 血清肿瘤标志物异常程度不同,NSCLC 腺癌患者以 CEA 和 CA-125 升高为主,而 NSCLC 鳞癌患者以 CA-125 和 CYFRA21-1 升高为主,与其他学者报道相符^[7]。本次研究进一步比较不同疗效的鳞癌或腺癌患者血清肿瘤标志物水平,新辅助化疗有效的鳞癌患者血清 CA-125 和 CYFRA21-1 水平显著降低,而腺癌患者血清 CEA 和 CYFRA21-1 水平显著降低,提示不同病理类型的 NSCLC 患者化疗时应选用不同的血清标志物,以提高术前评估的准确性。

机体免疫状态在 NSCLC 的发生、发展中具有重要作用,细胞、体液免疫共同参与恶性肿瘤的防御和清除过程,特别是 T 淋巴细胞亚群不同的变化可反映机体细胞免疫功能的改变^[8]。成熟 T 细胞以 CD3⁺ 为代表,CD4⁺ 作为辅助性 T 细胞参与调节免疫反应,CD8⁺ 作为抑制性 T 细胞参与免疫抑制,通过产生抑制因子,使肿瘤细胞逃避体内正常的免疫攻击,其与肿瘤的发生、发展及免疫抑制状态有关。CD4⁺/CD8⁺ 可作为 NSCLC 患者免疫紊乱的指标^[9]。本次研究发现,相对于正常人群,腺癌、鳞癌患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著降低,而 CD8⁺ 升高;观察组组内比较,鳞癌、腺癌患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 无显著差异。上述结果提示晚期 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群免疫机能降低,从而逃避机体的

免疫监视,其造成肿瘤不断发展的原因之一。

进一步观察新辅助化疗有效的 NSCLC 患者体内淋巴细胞亚群的变化,鳞癌、腺癌患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著升高,CD8⁺ 显著降低,提示患者机体免疫微环境得到了优化,与其他学者报道相符^[10-11]。上述变化可能与以下因素有关:虽然化疗造成体内淋巴细胞总数降低,但通过体内的免疫自稳机制激活淋巴细胞增生过程,各淋巴细胞亚群、表型在免疫重建过程向正常化改变,打破晚期 NSCLC 的免疫耐受情况。相关研究证实,化疗后淋巴细胞自稳性增生是非对称性的,T 淋巴细胞亚群再生程度不同,引起 CD4⁺、CD8⁺ 再生后比例不同,恢复体内原有的淋巴细胞亚群的平衡;化疗药物使肿瘤细胞发生凋亡,激活免疫应答,并使抗原递呈细胞功能增强,在一定程度上上调新生淋巴细胞的杀伤功能^[12]。因此,新辅助化疗在降低体内肿瘤负荷的同时重建了机体的 T 淋巴细胞免疫功能,可改善患者的预后^[13]。

综上所述,不同病理类型的晚期 NSCLC 患者血清肿瘤标志物表达水平具有一定的差异,血清标志物与淋巴细胞亚群的变化均可作为评价新辅助化疗疗效的指标,特别是对于经 2 个周期规范治疗后处于 SD、PD 的患者,如何早期发现这类对新辅助化疗耐受的患者,尽早改为其他方式治疗,避免化疗损伤并争取手术是临床的难度问题。有学者通过分子标志物指导 NSCLC 的化疗过程,可显著提高化疗有效率,延长无瘤生存时间^[14]。另外,本次研究均采用一种治疗方案,是否不同化疗方案对血清标志物和淋巴细胞亚群的影响不同,其作用机制及新辅助化疗后免疫功能的动态变化与 NSCLC 预后的关系,均有助于优化 NSCLC 的治疗模式,对改善预后,提高生活质量具有重要意义。

参考文献:

- [1] 邵丰,杨如松,邹卫,等. I 期非小细胞肺癌术前与术后血清癌胚抗原浓度变化与预后的相关性分析[J]. 肿瘤防治研究,2012,39(5):586-588.
- [2] 钱晓萍,刘宝瑞,刘新姿,等. 非小细胞肺癌血清 VEGF 与 CA125、CEA 及 Cyfra211 的相关性及临床意义[J]. 中国肿瘤临床,2009,36(2):92-95.
- [3] 刘大仲,王菲,张临友. 吉非替尼术前化疗对局限性肺切除术后老年非小细胞肺癌患者的疗效影响研究[J]. 中国全科医学,2012,15(7A):2193-2195.
- [4] 何泽来,王火强,廖桂东,等. 肺癌转移与术后复发患者血清 CEA、CY211 水平的临床意义[J]. 临(下转第 66 页)

非小细胞肺癌、乳腺癌^[7]、胃癌^[8]、白血病等多种恶性肿瘤中也存在高表达,并与这些肿瘤的预后、分期及复发密切相关。CyclinA2 基因转录异常是 CyclinA2 在肿瘤组织中异常高表达的重要机制,有研究表明,位于基因启动子区域的 SNP 通常能影响基因的表达或酶的活性^[9]。最近一项韩国人群的病例对照研究发现,CyclinA2 基因 rs769236G>A 多态性位点位于转录起始点(+1G>A),+1A 变异等位基因通过改变核心启动子特异序列影响转录因子 TF II D 与核心启动子结合从而上调 CyclinA2 表达。他们还发现 AA 基因型可明显增加结直肠癌的发病风险(校正 OR=1.67,95%CI=1.12~2.49),并通过荧光素酶报告实验证实含有+1A 变异等位基因的启动子转录活性明显提高^[5]。与上述研究类似,作者研究也发现 CyclinA2 基因+1G>A 突变基因型(GA+AA)结直肠癌发病风险显著增高(校正 OR=1.92,95%CI=1.10~3.36),推测+1A 变异等位基因通过促进转录因子 TF II D 与核心启动子结合上调 CyclinA2 表达,促进细胞加速通过 G1/S 及 G2/M 期检查点导致细胞周期调控异常,细胞异常增殖,从而增加对结直肠癌的遗传易感性^[10]。但在胃癌及乳腺癌中 CyclinA2 基因+1G>A 多态性与肿瘤发病风险无明显相关^[5],这可能与不同肿瘤的致癌机制具有组织特异性或样本例数太少有关。另外通过分层分析还发现,相对于有肿瘤家族史者而言,无肿瘤家族史的组别中这种致病作用更为明显,这提示+1A 变异等位基因可能是一种致癌因素。

综上所述,CyclinA2 rs769236 突变基因型(GA+AA)是人群罹患结直肠癌的独立危险因素,可作为 CRC 发病风险的筛选指标。当然由于本研究的样本量偏小,可能存在一定的选择偏倚,作者将继续扩大样本量并在不同族群中进行抽样,进一步研究 CyclinA2 基因 rs769236 多态性位点在结直肠癌中发生、发展的具体作用机制,为结直肠癌的早期诊断、治疗及判断预后提供新的理论依据,为基因治疗提供新的靶点。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Melissa M, et al. Global cancer statistics [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Sung JJ, Lau JY, Goh KL, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening [J]. *The Lancet Oncology*, 2005, 6(11): 871-876.
- [3] Li JQ, Miki H, Wu F, et al. Cyclin A correlates with carcinogenesis and metastasis, and p27 (kip1) correlates with lymphatic invasion, in colorectal neoplasms [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(10): 1006-1015.
- [4] 吴佩, 闫竟一, 徐国祥, 等. 周期蛋白 A 在大肠癌中的表达及意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2004, 21(6): 695-696.
- [5] Kim DH, Park SE, Kim M, et al. A Functional Single Nucleotide Polymorphism at the Promoter Region of Cyclin A2 is associated with increased risk of colon, liver, and lung cancers [J]. *Cancer*, 2011, 117(17): 4080-4091.
- [6] Bendris N, Lemmers B, Blanchard J-M. Cyclin A2 mutagenesis analysis: a new insight into CDK activation and cellular localization requirements [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22879.
- [7] Poikonen P, Sjöström J, Blomqvist C, et al. Cyclin A as a marker for prognosis and chemotherapy response in advanced breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(5): 515-519.
- [8] Mrena J, Wiksten JP, Kokkola A, et al. Prognostic significance of cyclin A in gastric cancer [J]. *International Journal of Cancer*, 2006, 119(8): 1897-1901.
- [9] Shen H, Wang L, Spitz MR, et al. A novel polymorphism in human cytosine DNA-methyltransferase-3B promoter is associated with an increased risk of lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(17): 4992-4995.
- [10] Shih HC, Shiozawa T, Kato K, et al. Immunohistochemical expression of cyclins, cyclin-dependent kinases, tumor-suppressor gene products, Ki-67, and sex steroid receptors in endometrial carcinoma: positive staining for cyclin A as a poor prognostic indicator [J]. *Human Pathology*, 2003, 34(5): 471-478.

- [1] Jemal A, Bray F, Melissa M, et al. Global cancer statistics [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Sung JJ, Lau JY, Goh KL, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening [J]. *The Lancet Oncology*, 2005, 6(11): 871-876.
- [3] Li JQ, Miki H, Wu F, et al. Cyclin A correlates with carcinogenesis and metastasis, and p27 (kip1) correlates with lymphatic invasion, in colorectal neoplasms [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(10): 1006-1015.
- [4] 吴佩, 闫竟一, 徐国祥, 等. 周期蛋白 A 在大肠癌中的表达及意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2004, 21(6): 695-696.
- [5] Kim DH, Park SE, Kim M, et al. A Functional Single Nucleotide Polymorphism at the Promoter Region of Cyclin A2 is associated with increased risk of colon, liver, and lung cancers [J]. *Cancer*, 2011, 117(17): 4080-4091.
- [6] Bendris N, Lemmers B, Blanchard J-M. Cyclin A2 mutagenesis analysis: a new insight into CDK activation and cellular localization requirements [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22879.
- [7] Poikonen P, Sjöström J, Blomqvist C, et al. Cyclin A as a marker for prognosis and chemotherapy response in advanced breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(5): 515-519.
- [8] Mrena J, Wiksten JP, Kokkola A, et al. Prognostic significance of cyclin A in gastric cancer [J]. *International Journal of Cancer*, 2006, 119(8): 1897-1901.
- [9] Shen H, Wang L, Spitz MR, et al. A novel polymorphism in human cytosine DNA-methyltransferase-3B promoter is associated with an increased risk of lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(17): 4992-4995.
- [10] Shih HC, Shiozawa T, Kato K, et al. Immunohistochemical expression of cyclins, cyclin-dependent kinases, tumor-suppressor gene products, Ki-67, and sex steroid receptors in endometrial carcinoma: positive staining for cyclin A as a poor prognostic indicator [J]. *Human Pathology*, 2003, 34(5): 471-478.

(收稿日期: 2013-08-08 修回日期: 2013-09-22)

(上接第 63 页)

床肺科杂志, 2010, 15(2): 168-171.

- [5] Molina R, Auge JM, Escudero JM, et al. Mucins CA 125, CA 19-9, CA15-3 and TAG-72-3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE [J]. *Tumor Biol*, 2008, 29(6): 371-380.
- [6] 陈钢, 袁应选, 李丽, 等. 非小细胞肺癌 GP 方案化疗前后肿瘤标志物变化临床意义分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(5): 335-336.
- [7] 郭克锋, 李宗民, 常英英. NSCLC 放化疗前后血清 CEA、CA12-5、CYFRA21-1 变化及临床意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(10): 1852-1854.
- [8] 徐春华, 于力克, 张宇. 化疗对中晚期非小细胞肺癌患者淋巴细胞亚群的影响 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2011, 26(2): 150-153.
- [9] 莫军扬, 朱其一, 庄亚强, 等. 新辅助化疗对晚期乳腺癌患者 T 淋巴细胞亚群免疫功能的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2007, 22(5): 454-456.

- [10] 谢治军, 薛重重, 杨丽萍. 化疗后肿瘤免疫格局的改变及其意义的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(3): 320-322.
- [11] 黄香, 陈龙邦. 化疗药物的免疫调节作用 [J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(1): 76-81.
- [12] 燕翔, 赵晓, 焦顺昌, 等. 晚期肺腺癌患者一线化疗后 T 淋巴细胞亚群变化及临床意义 [J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(3): 164-171.
- [13] 罗君, 凌志强, 毛伟敏. 肺癌患者淋巴细胞亚群在外周血中的表达及其与预后的关系 [J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14(8): 669-673.
- [14] 张立, 黄静, 朱晓莉, 等. 分子标志物指导化疗药物选择的策略在晚期非小细胞肺癌化疗中的有效性及安全性评价 [J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(10): 794-798.

(收稿日期: 2013-08-30 修回日期: 2013-09-29)