

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.02.011

## 不同级别脑胶质瘤患者手术前后外周血 T 淋巴细胞免疫细胞水平变化及意义\*

徐春华, 刘越, 肖利民, 邓圣泽, 郭昌贵, 曾而明, 洪涛  
(南昌大学第一附属医院神经外科 330006)

**[摘要]** **目的** 探讨不同级别脑胶质瘤患者手术前、后外周血 T 淋巴细胞免疫细胞水平变化及临床意义。**方法** 选择 2010 年 2 月至 2012 年 2 月该院收治的 80 例颅脑肿瘤患者作为研究对象, 其中胶质瘤 57 例, 其他肿瘤 23 例; 胶质瘤按照 WHO 分级标准分为低级别组 19 例和高级别组 38 例, 另选择同期在该院体检的健康人群 50 例作为对照组。抽取对照组、其他颅脑肿瘤组和胶质瘤组术前 1 d、术后 1 周静脉血, 检测外周血 T 淋巴细胞亚群水平, 并分析不同级别脑胶质瘤与预后的关系。**结果** 对照组外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 显著高于其他颅脑肿瘤组和胶质瘤组, CD8<sup>+</sup> 显著低于其他颅脑肿瘤组和胶质瘤组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与其他颅内肿瘤组比较, 胶质瘤组外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 显著降低, CD8<sup>+</sup> 显著升高, 两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 手术前、后低级别组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均显著高于高级别组, CD8<sup>+</sup> 显著低于高级别组 ( $P < 0.05$ ); 组内比较, 两组患者术后 1 周 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高, CD8<sup>+</sup> 显著降低 ( $P < 0.05$ )。低级别组中位生存期 31 个月, 高级别组中位生存期 13 个月, 两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> > 1 组中位生存期为 34 个月, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> < 1 组中位生存期为 17 个月, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 脑胶质瘤患者免疫功能受到抑制, 肿瘤恶性程度越高, 免疫抑制作用越明显; T 淋巴亚群水平检测可以作为脑胶质瘤恶性程度及预后的评价指标之一。

**[关键词]** 神经胶质瘤; 病理过程; T 淋巴细胞; 预后

**[中图分类号]** R739.41

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)02-0180-03

### Peripheral blood T lymphocytes cell level of different grades of cerebral gliomas patients before and after operation and its clinical significance\*

Xu Chunhua, Liu Yue, Xiao Limin, Deng Shengze, Guo Changgui, Zeng Erming, Hong Tao

(Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the peripheral blood T lymphocytes cell level in different grades of cerebral gliomas patients at the time of before and after operation and its clinical significance. **Methods** A total of 80 cases of brain tumor patients from February 2010 to February 2012 in this hospital were chosen as study objects, included 57 cases of glioma, 23 cases of other brain tumors; 57 cases of glioma were divided into 19 cases of low grade group and 38 cases of high grade group according to WHO grading standards, and 50 cases of healthy people in same period were selected as control group. Venous blood in three groups were extracted at 1st day and 1st week after operation, to detected the level of T lymphocyte subsets in peripheral blood and analyze the relationship between the different grade gliomas and prognosis. **Results** The peripheral blood CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in control group were significantly higher than that of other brain tumor group and the glioma group, CD8<sup>+</sup> was significantly lower than that of the two groups ( $P < 0.05$ ). Compared with other tumor group, peripheral blood CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in glioma group decreased significantly, CD8<sup>+</sup> increased significantly ( $P < 0.05$ ); before and after the operation, the CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> levels were significantly higher in low grade group than in the high grade group, CD8<sup>+</sup> was significantly lower in low grade group than in the high grade group ( $P < 0.05$ ), at the time of 1st week after operation, CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> increased, CD8<sup>+</sup> decreased significantly of two groups when intra-group comparison ( $P < 0.05$ ). The median survival time were 31 months in low grade group and 13 months in high grade group, and the significance was found in two groups ( $P < 0.05$ ). The median survival time were 34 months in CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> > 1 group and 17 months in CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> < 1 group, the significance was found in two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**

The immune function of patients with brain glioma is inhibited, the higher the malignancy of the tumor, the more obvious of immune inhibition; T lymphocyte subsets level could be used as evaluating index of malignant degree and prognosis of brain glioma.

**[Key words]** gliomas; pathologic processes; T-lymphocyte; prognosis

脑胶质瘤是常见的颅脑肿瘤<sup>[1]</sup>, 占颅脑肿瘤发病率的 40% 以上。与其他肿瘤比较<sup>[2]</sup>, 脑胶质瘤患者预后差, 其中位生存期低于 1 年, 且复发率高。国外报道证实<sup>[3]</sup> 脑胶质瘤发病与机体免疫功能异常有关; 目前对脑胶质瘤手术前、后 T 淋巴细胞的研究不多, 对脑胶质瘤手术前恶性程度评估仍缺乏有效

的免疫学指标。本研究对收治的脑胶质瘤患者手术前后外周血 T 淋巴细胞水平进行监测, 探讨其在术前评估、术后治疗中的价值, 现将研究成果总结如下。

#### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2010 年 2 月至 2012 年 2 月本院收治的

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81060099)。 作者简介: 徐春华 (1975—), 副主任医师, 博士, 主要从事脑胶质瘤的综合治疗研究。

表 1 对照组、其他颅脑肿瘤组与胶质瘤组 T 淋巴细胞亚群水平比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

组别	n	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	50	78.18±16.30	43.38±9.95	25.40±5.53	1.97±0.63
其他颅脑肿瘤组	57	71.19±10.41	36.89±8.49	28.46±6.49	1.81±0.54
胶质瘤组	23	58.39±9.43	32.79±7.94	32.07±7.37	1.43±0.21
F		18.672	12.886	9.179	7.994
P		0.000	0.000	0.000	0.001

表 2 不同级别胶质瘤患者手术前、后 T 淋巴细胞亚群水平比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

组别	n	时间	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
低级别组	19	术前 1 d	62.76±13.08 <sup>a</sup>	33.29±8.43	30.17±5.63 <sup>a</sup>	1.28±0.21 <sup>a</sup>
		术后 1 周	69.32±12.18 <sup>ab</sup>	34.09±7.49	28.44±5.58 <sup>ab</sup>	1.77±0.43 <sup>ab</sup>
高级别组	38	术前 1 d	53.51±10.92	32.67±6.69	34.49±6.31	0.97±0.24
		术后 1 周	58.81±11.48 <sup>a</sup>	32.89±7.57	31.18±7.71 <sup>ab</sup>	1.40±0.53 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与高级别组同时时间点比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与术前 1 d 比较。

80 例颅脑肿瘤患者作为研究对象, 男 43 例, 女 37 例; 年龄 17~72 岁, 平均(44.8±8.1)岁; 所有患者均经影像和病理证实, 同时排除肝肾功异常、预计生存期小于或等于 3 个月、合并严重疾病、凝血机制障碍等患者。80 例患者中胶质瘤 57 例, 其他肿瘤 23 例(包括脑膜瘤 15 例和垂体瘤 8 例); 胶质瘤按照 WHO 分级标准分为低级别组 19 例(I 期 6 例, II 期 13 例)和高级别组 38 例(III 期 25 例, IV 期 13 例)。所有胶质瘤患者均行外科切除, 术前均未进行放、化疗, 术后静脉营养、抗感染等常规治疗。术后随访 3 年, 截止日期为 2014 年 12 月, 或因死亡、复发、转移的日期截止, 结尾值为 0。另选择同期在本院体检的健康人群 50 例作为对照组, 男 28 例, 女 22 例; 年龄 18~87 岁, 平均(45.1±7.9)岁。

**1.2 方法** 抽取对照组、其他颅脑肿瘤组和胶质瘤组术前 1 d、术后 1 周静脉血 3 mL, 静置 1 h 后立即送检。采用 FACS-Calibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)检测外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)水平; 随机采集淋巴细胞窗内 5 000 个细胞, Cellquest 软件计算标记阳性细胞百分比。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计学软件进行统计分析, 计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析; 生存率采用 Kaplan-Meier 曲线分析, 其比较采用 Wilcoxon 比检验法, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 各组 T 淋巴细胞亚群水平比较** 对照组外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 显著高于其他颅脑肿瘤组和胶质瘤组, CD8<sup>+</sup> 显著低于上述两组( $P < 0.05$ ); 与其他颅内肿瘤比较, 胶质瘤外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 显著降低, CD8<sup>+</sup> 显著升高, 两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 不同级别胶质瘤患者手术前、后 T 淋巴细胞亚群水平比较** 手术前、后低级别组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均显著高于高级别组, CD8<sup>+</sup> 显著低于高级别组, 组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 组内比较, 两组患者术后 1 周 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高, CD8<sup>+</sup> 显著降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 不同级别脑胶质瘤患者生存情况比较** 所有患者随访 0~36 个月, 死亡 40 例(70.2%); 其中低级别组中位生存期 31 个月, 高级别组中位生存期 13 个月, 两组间差异有统计学意义

( $P < 0.05$ ), 见图 1。

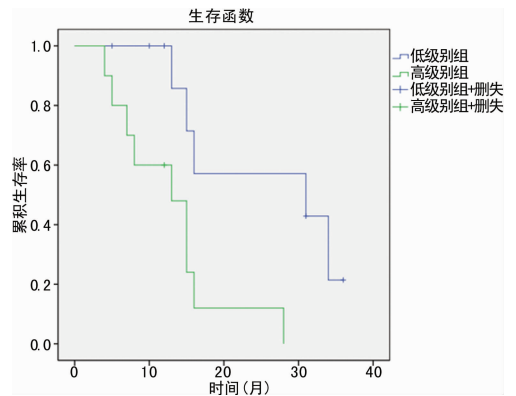


图 1 不同级别脑胶质瘤生存曲线

**2.4 胶质瘤患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 不同比值生存情况比较** 根据脑胶质瘤患者术前外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值分为 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> >1 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> <1 两组, 结果显示 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> >1 组中位生存期为 34 个月, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> <1 组中位生存期为 17 个月, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见图 2。

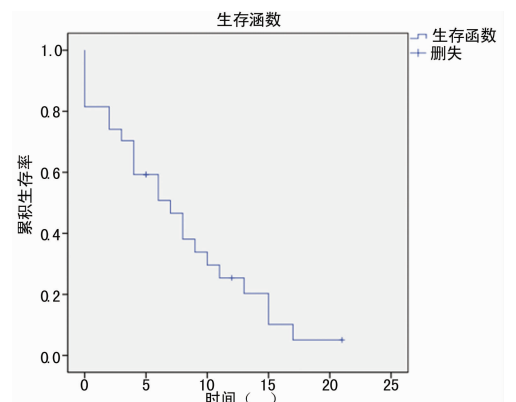


图 2 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 不同比值生存曲线

**3 讨 论**

目前, 已证实<sup>[4-5]</sup>脑胶质瘤与机体免疫功能失调密切相关; 正常情况下机体由于血脑屏障的存在, 使中枢神经系统能够逃避免疫功能所致损伤, 称之为“免疫豁免”<sup>[6]</sup>。当机体出现病理

变化时,血脑屏障会受到破坏而使淋巴细胞进入中枢发挥作用。机体免疫系统包括体液免疫和细胞免疫,主要起抗肿瘤作用的是 T 淋巴细胞。国外一项研究显示<sup>[7]</sup>,脑胶质瘤患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平显著降低,提示脑胶质瘤患者细胞免疫功能受到抑制。

本研究显示与对照组和其他颅内肿瘤组比较,胶质瘤患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 显著降低,CD8<sup>+</sup> 显著升高,提示胶质瘤患者 T 淋巴细胞免疫功能明显受抑制,为胶质瘤细胞的生长、转移提供了机会。冯九庚等<sup>[8]</sup>证实胶质瘤患者淋巴细胞克隆及增殖能力减低,抑制白细胞介素-2(IL-2)的表达,导致患者免疫功能受到抑制。进一步分析显示低级别组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均显著高于高级别组,CD8<sup>+</sup> 显著低于高级别组,说明胶质瘤恶性程度越高,免疫功能受损越严重。何运松等<sup>[9]</sup>报道称胶质瘤细胞能够分泌一种免疫抑制因子,使 CD3<sup>+</sup> 降低,CD8<sup>+</sup> 升高,且细胞增殖越活跃,抑制因子分泌越多,免疫功能受到抑制越严重。另外 CD4<sup>+</sup> 降低还会导致其诱导的 T 淋巴细胞表达下调,从而使 T 淋巴细胞抑制作用减弱。无论是低级别还是高级别胶质瘤,术后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高,CD8<sup>+</sup> 降低,说明手术治疗会降低胶质瘤对免疫功能的抑制作用,从而证实了手术的疗效。换言之,通过检测手术前、后 T 淋巴亚群的水平能够在一定程度上反映手术的疗效,这将为手术疗效的评估提供一个潜在的生化指标。当然手术的创伤可能会对机体免疫系统造成一定损害,免疫损伤可能是多种原因叠加的结果。

影响脑胶质瘤预后的因素较多,包括病理级别、术后 KPS 评分、手术切除程度等<sup>[10-11]</sup>;但是目前依然缺乏对手术预后评估的指标。本研究显示低级别组中位生存期 31 个月,显著高于高级别组(13 个月),提示肿瘤病理级别越高,预后越差。陈贤斌等<sup>[12]</sup>证实脑胶质瘤患者 T 淋巴细胞功能受到抑制,且随着恶性程度的不同免疫功能也存在差异。范学政等<sup>[13]</sup>报道称 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 是反映机体免疫功能的敏感指标,保持 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 稳定对维持机体免疫功能具有重要作用。本组中 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> > 1 组中位生存期显著高于 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> < 1 组,提示免疫功能失调也是影响患者预后的因素之一。陈萍萍等<sup>[14]</sup>、Shi 等<sup>[15]</sup>称 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值与肿瘤恶性程度呈负相关,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值越低,肿瘤恶性程度越高,免疫损伤越严重,机体对肿瘤的抑制作用越弱,导致生存时间明显缩短,预后较差。

综上所述,脑胶质瘤患者免疫功能受到抑制,肿瘤恶性程度越高,免疫抑制作用越明显;T 淋巴亚群水平检测可以作为脑胶质瘤恶性程度及预后的评价指标之一。

## 参考文献

[1] Asklund T, Malmstrom A, Bjor O, et al. Considerable improvement in survival for patients aged 60-84 years with high grade malignant gliomas-data from the Swedish Brain Tumour Population-based Registry[J]. Acta Oncol (Madr), 2013, 52(5):1043-1046.

[2] Arai H, Ikota H, Sugawara K, et al. Nestin expression in

brain tumors: Its utility for pathological diagnosis and correlation with the prognosis of high-grade gliomas[J]. Brain Tumor Pathol, 2012, 29(3):160-167.

- [3] Yovino S, Kleinberg L, Grossman SA, et al. The etiology of treatment-related lymphopenia in patients with malignant gliomas: modeling radiation dose to circulating lymphocytes explains clinical observations and suggests methods of modifying the impact of radiation on immune cells [J]. Cancer Invest, 2013, 31(2):140-144.
- [4] 王静,姚振威. 脑胶质瘤的免疫治疗研究进展[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2014, 20(1):80-84.
- [5] 仇波,杜江,张东勇,等. 人脑胶质瘤组织培养的干细胞样细胞具有体外高侵袭能力[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(2):128-132.
- [6] 王旋,姜晓兵. 抗肿瘤单抗抗体融合蛋白的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(2):221-223.
- [7] Rolle CE, Sengupta S, Lesniak MS, et al. Mechanisms of immune evasion by gliomas[J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 746:53-76.
- [8] 冯九庚,封荣华,洪涛,等. TGF- $\beta$ 1 及 I 型受体 ALK1 在人脑胶质瘤细胞的表达及意义[J]. 重庆医学, 2014, 43(24):3139-3142.
- [9] 何运松,赵洪洋,项炜,等. B 细胞淋巴瘤/白血病-2 相关 X 蛋白基因过表达对入脑胶质瘤 U251 细胞株 Smac/DIABLO 表达的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(9):1874-1876.
- [10] Gandini NA, Fermento ME, Salomon DG, et al. Heme oxygenase-1 expression in human gliomas and its correlation with poor prognosis in patients with astrocytoma [J]. Tumor Biology, 2014, 35(3):2803-2815.
- [11] 高军喜,葛亚娟,杨磊,等. 术中超声造影在脑胶质瘤手术中的应用及短期预后关系研究[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(6):481-485.
- [12] 陈贤斌,涂明,王成德,等. T 细胞亚群和自然杀伤性细胞活性在脑胶质瘤患者中表达的意义[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(1):90-91, 124.
- [13] 范学政,游潮,黄进能,等. 神经纤毛蛋白-1 和 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 在人脑胶质瘤中的表达及意义[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(10):1065-1068.
- [14] 陈萍萍,石松生,陈春美,等. 胶质瘤患者围术期外周血 T 细胞亚群和自然杀伤细胞活性的变化及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(11):2577-2579.
- [15] Shi XC, Yi C, Wang XY, et al. N-13-Ammonia combined with F-18-FDG could discriminate between necrotic High-Grade gliomas and brain abscess [J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(3):195-199.

(收稿日期:2015-08-15 修回日期:2015-09-10)