

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.016

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190322.1638.002.html(2019-03-25)

慢性髓细胞白血病患者 Th1 及 CD8⁺T 淋巴细胞水平与疗效的相关性分析*

代景莹^{1,2,3}, 邹孟颖², 杨 曦^{1,2,3}, 魏 卿^{1,2,3}, 王 宇², 李 慧^{1,2,3}, 黄晓兵^{1,2,3}, 王晓冬^{1,2,3,△}

(1. 电子科技大学附属四川省人民医院血液科, 成都 611731; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院血液科, 成都 610072; 3. 中国科学院四川转化医学研究医院, 成都 610072)

[摘要] **目的** 分析慢性髓细胞白血病(CML)患者辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)及 CD8⁺T 淋巴细胞水平与临床疗效的关系。**方法** 选取 2018 年 2—12 月于四川省人民医院确诊为 CML 的患者,采用流式细胞学技术检测患者外周血 Th1 比例(Th1/CD4⁺T)及 CD8⁺T 淋巴细胞比例(CD8⁺T/Lymphocyte),并评估检测时相应缓解状态,进一步分组比较。**结果** 初诊组($n=10$)Th1 低于正常下限的患者所占比例高于细胞遗传学完全缓解(CCyR)组($n=13$)及分子学缓解 4.5(MR4.5)组($n=67$),差异均有统计学意义($P=0.01, 0.00$);初诊组 Th1/CD4⁺T 亦低于 CCyR 组及 MR4.5 组,差异均有统计学意义($P=0.01, 0.00$)。进一步统计分析显示:Th1 高 CD8⁺T 高组患者($n=15$)MR4.5 率高于 Th1 高 CD8⁺T 非高组($n=17$),差异有统计学意义($P=0.03$);而两组未缓解率比较,差异无统计学意义($P=0.74$)。Th1 高 CD8⁺T 高组患者 MR4.5 率高于 Th1 低 CD8⁺T 高组($n=10$),未缓解率低于 Th1 低 CD8⁺T 高组(均 $P=0.00$)。**结论** 治疗后良好的疗效表现为较初诊时显著升高的 Th1 水平, Th1/CD4⁺T 及 CD8⁺T/Lymphocyte 均高于正常上限者显示出更高的缓解率与更深的缓解度。

[关键词] 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL 阳性;监测,免疫学;辅助性 T 淋巴细胞;CD8⁺T;治疗结果**[中图法分类号]** R551.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)07-1145-04

The investigation on the correlation of the Th1 and CD8⁺T lymphocyte levels with clinical efficacy in patients with chronic myeloid leukemia*

DAI Jingying^{1,2,3}, ZOU Mengying², YANG Xi^{1,2,3}, WEI Qing^{1,2,3}, WANG Yu²,
LI Hui^{1,2,3}, HUANG Xiaobing^{1,2,3}, WANG Xiaodong^{1,2,3,△}

(1. Department of Hematology, Sichuan Provincial People's Hospital Affiliated to University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 611731, China;

2. Department of Hematology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China; 3. Chinese Academy of Sciences Sichuan Translational Medicine Research Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlations of levels of helper T lymphocyte 1 (Th1) and CD8⁺T lymphocytes with clinical efficacy in patients with chronic myeloid leukemia (CML). **Methods** Patients diagnosed with CML in Sichuan Provincial People's Hospital from February to December 2018 were selected. The Th1 proportion (Th1/CD4⁺T) and CD8⁺T lymphocyte proportion (CD8⁺T/Lymphocyte) in peripheral blood were detected by Flow cytometry, and the corresponding remission status at the time of detection were evaluated. The data were statistically analyzed in different groups. **Results** The Th1 level in 70.00% of the patients in newly-diagnosed group ($n=10$), 15.38% of the patients in complete cytogenetic response (CCyR) group ($n=13$) and 15.15% of the patients in molecular response 4.5 (MR4.5) group ($n=67$) were below the lower limit of normal. The low-Th1 percentage of the newly-diagnosed group was significantly higher than that of the CCyR group and that of the MR4.5 group, and there were statistically significant differences ($P=0.01, 0.00$). Additionally, the value of Th1/CD4⁺T in the newly-diagnosed group was also significantly lower than that in the CCyR group and that in the MR4.5 group, and there were statistically significant differences ($P=0.01, 0.00$). The MR4.5 rate in the high-Th1 and high-CD8⁺T group ($n=15$) was

* 基金项目:四川省科技厅国际合作与交流项目(2018HH0114);四川省医学科学院·四川省人民医院青年人才基金(2017QN03);电子科技大学中央高校基本科研业务费项目(2672018ZYGX2018J101)。作者简介:代景莹(1987—),副研究员,博士,主要从事恶性血液肿瘤的免疫机制及免疫治疗新型策略研究。△ 通信作者, E-mail: wangxiaodong@med.uestc.edu.cn。

significantly higher than that in the high-Th1 and not-high-CD8⁺ T group ($n=17$), and there was statistically significant difference ($P=0.03$), while no statistically significant difference was found in the un-remission rate between the two groups ($P=0.74$). The MR4.5 rate in the high-Th1 and high-CD8⁺ T group was also significantly higher than that in the low-Th1 and high-CD8⁺ T group ($n=10$), while the un-remission rate in the high-Th1 and high-CD8⁺ T group was significantly lower than that in the low-Th1 and high-CD8⁺ T group ($P=0.00, 0.00$). **Conclusion** The good therapeutic efficacy of patients with CML after treatment shows a significantly higher Th1 level compared with the level of patients at newly diagnosis. And those patients whose Th1 level and CD8⁺ T level are both higher than the upper limit of normal show the higher remission rate and the deeper remission level.

[Key words] leukemia, myelogenous, chronic, BCR-ABL positive; monitoring, immunologic; helper t lymphocyte; CD8⁺ T; treatment outcome

慢性髓细胞白血病(CML)以出现 Ph 染色体而形成 BCR-ABL 融合基因为特征^[1], 在酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)时代, CML 的疗效得到了革命性的改善^[2], 而更新的 TKI 还表现出除抗肿瘤作用之外的显著免疫调节功效, 如第二代 TKI 达沙替尼^[3-4]。有部分 CML 患者当前可进入无治疗观察阶段^[5]。但目前仍有部分患者不可避免地发生疾病进展^[6], 且目前对于首选 TKI、换药指征、停药决策等问题尚无明确统一论, 笔者认为可从免疫状态评估的角度对 CML 患者的上述问题进行指导, 通过免疫指标的特点与临床疗效之间的相关性研究, 可评估患者为处于优势或劣势免疫状态, 从而协助指导是否应更早更换为兼具抗 BCR-ABL 及免疫调节功效的药物以更好地改善疗效, 亦可协助患者的疗效预测、预后评估, 甚至在患者的停药策略等问题上起到一定指导意义。而目前认为抗肿瘤免疫主要由细胞免疫应答模式介导, 其中辅助性 T 淋巴细胞 1 (Th1) 及效应性 T 淋巴细胞 CD8⁺ T 淋巴细胞发挥着最为重要的作用^[7-9]。由此, 笔者对 CML 患者的 Th1 及 CD8⁺ T 水平进行了检测, 并将其与临床疗效的相关性进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2018 年 2—12 月于四川省人民医院血液科就诊, 并确诊为 CML 的患者。纳入的所有患者均通过骨髓细胞形态学、细胞遗传学及分子生物学检查确诊, 符合国内统一的诊断与分期标准。本研究检测、分析了纳入患者的外周血 Th1 及 CD8⁺ T 淋巴细胞水平, 并均按照患者进行采血检测当日的状态, 对患者进行临床缓解状态的评估。其中, 初诊组、细胞遗传学完全缓解 (CCyR) 组及分子学缓解 4.5 (MR4.5) 组患者的比较中: 初诊组 10 例, 男 7 例, 女 3 例, 中位年龄 32.5 岁 (19.0~74.0 岁); CCyR 组 13 例, 男 10 例, 女 3 例, 中位年龄 64.0 岁 (25.0~70.0 岁); MR4.5 组 67 例, 男 39 例, 女 28 例, 中位年龄 46.0 岁 (17.0~78.0 岁)。Th1 高 CD8⁺ T 高组与 Th1 高 CD8⁺ T 非高组、Th1 低 CD8⁺ T 高组患者的比较中 (Th1 高与 CD8⁺ T 高指 Th1 比例值与 CD8⁺ T 比例值高于正常范围上限, CD8⁺ T 非高指

CD8⁺ T 比例值为正常范围内或低于正常范围下限, Th1 低指 Th1 比例值低于正常下限): Th1 高 CD8⁺ T 高组 15 例, 男 8 例, 女 7 例, 中位年龄 49.0 岁 (17.0~78.0 岁); Th1 高 CD8⁺ T 非高组 17 例, 男 10 例, 女 7 例, 中位年龄 48 岁 (17.0~84.0 岁); Th1 低 CD8⁺ T 高组 10 例, 男 8 例, 女 2 例, 中位年龄 34 岁 (26.0~61.0 岁)。本研究为回顾性研究, 符合与人相关研究伦理学标准并得到医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 T 淋巴细胞亚群的检测 采集患者外周血并通过流式细胞学技术检测其 T 淋巴细胞亚群 CD8⁺ T 淋巴细胞比例 (CD8⁺ T/Lymphocyte) 与 Th1 细胞比例 (Th1/CD4⁺ T)。CD8⁺ T 淋巴细胞比例引用四川省人民医院流式细胞检测报告中的正常参考范围 (17.6%~30.4%), Th1 细胞比例 (Th1/CD4⁺ T) 引用海斯特检验机构的正常参考范围 (11.8%~25.8%)。采用 BD FACSCanto II 流式细胞仪进行检测, 所需的免疫荧光抗体均购自美国 BD 公司。(1) Th1 细胞比例的检测: 全血 + RPMI1640 培养基混匀, 然后加入刺激剂 [包括布雷非德菌素 A、佛波醇酯 (PMA)、离子霉素] 在培养箱中培养孵育 4 h, 取出并加入相应荧光素标记的抗体 (抗 CD3 抗体、抗 CD8 抗体), 混匀之后于室温孵育 20 min。再加入 10× 红细胞裂解液 (BD FACS Lysing Solution), 震荡, 室温 10 min, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗后, 加入相应的固定剂, 孵育 30 min, PBS 洗 2 遍, 其后加入干扰素-γ (IFN-γ) 抗体, 孵育 20 min, 其后 PBS 洗 1 遍, 加入适量 PBS 重悬待上机检测。Th1 细胞的表面标志为 CD3⁺ CD4⁺, 而当用 PMA 刺激 4 h 时, 会发现 CD4⁺ 细胞明显减少, 甚至消失, 这是因为 PMA 会诱发细胞表面 CD4 分子被内吞。所以本研究用 CD3 和 CD8 反设 CD4 细胞, 即 CD3⁺ CD8⁻ 细胞被认为是 CD3⁺ CD4⁺ 细胞。(2) CD8⁺ T/Lymphocyte 的检测: 红细胞裂解液裂红处理 15~20 min, 离心, 加入相应荧光素标记的抗 CD45 抗体、抗 CD3 抗体、抗 CD4 抗体、抗 CD8 抗体避光 4℃ 孵育 20 min, PBS 洗后离心, 重悬于适量 PBS 中待上机检测。数据分析采用 Diva 流式数据

分析软件进行。

1.2.2 疗效评估 治疗反应定义与疗效评估标准参照中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016 年版)^[10];CCyR 定义为 Ph+ 细胞为 0;主要分子学缓解(MMR)定义为 BCR-ABLIS \leq 0.1%;MR4.5 定义为 BCR-ABLIS \leq 0.003 2%。基于本研究患者例数较少,并考虑到分析、比较仍具有价值及指导意义,本研究中未缓解指未达到 CCyR 的患者,包括血液学缓解但未达到 CCyR 的患者及未达到血液学缓解的患者。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 One-way 方差分析,组间两两比较采用 LSD 法;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初诊组、CCyR 组及 MR4.5 组患者 Th1/CD4⁺T 分析 本研究分析了 CML 患者初诊未治疗时($n=10$)、治疗后获得 CCyR 时($n=13$)及治疗后获得 MR4.5 时($n=67$)的 Th1 水平(Th1/CD4⁺T),发现 70.00% 的初诊组患者 Th1/CD4⁺T 低于正常范围下限(Th1/CD4⁺T 引用海斯特检验机构的正常参考范围 11.8%~25.8%),CCyR 组、MR4.5 组分别只有 15.38%、15.15% 的患者 Th1/CD4⁺T 低于正常下限。初诊组的 Th1 降低率高于 CCyR 组及 MR4.5 组,差异均有统计学意义($P=0.01, 0.00$),见图 1。另一方面,初诊组患者 Th1/CD4⁺T 值(9.98 ± 7.68)% 低于 CCyR 组(21.27 ± 10.77)% 及 MR4.5 组(21.16 ± 10.17)%,差异均有统计学意义($P=0.01, 0.00$),见图 2。

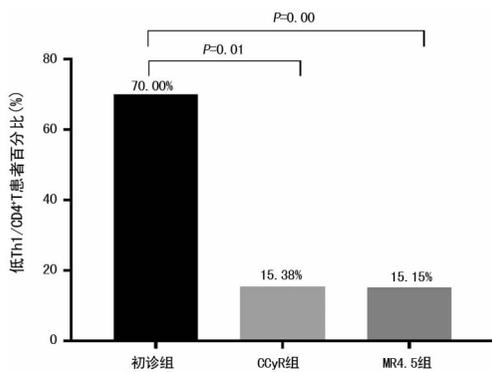


图 1 初诊组、CCyR 组及 MR4.5 组 Th1/CD4⁺T 低于正常范围下限的患者百分比比较

2.2 Th1 高 CD8⁺T 高组与 Th1 高 CD8⁺T 非高组临床缓解状态比较 Th1 水平可促进 CD8⁺T 淋巴细胞的活化与增殖、进一步发挥细胞免疫应答的效应,而由于在临床中观察发现 Th1 及 CD8⁺T 水平均高于正常上限的患者具有更优的缓解状态,本研究进一步比较 Th1 高 CD8⁺T 高组患者($n=15$)与 Th1 高 CD8⁺T 非高组患者($n=16$)临床缓解状态(CD8⁺T/Lymphocyte 值参考医院流式细胞检测报告中正常参

考范围 17.6%~30.4%),结果显示 86.67% 的 Th1 高 CD8⁺T 高组患者及 52.94% 的 Th1 高 CD8⁺T 非高组患者达到 MR4.5,两组 MR4.5 率比较,差异有统计学意义($P=0.03$);而 13.33% 的 Th1 高 CD8⁺T 高组患者及 17.65% 的 Th1 高 CD8⁺T 非高组患者为未缓解,两组的未缓解率比较,差异无统计学意义($P=0.74$),见图 3。

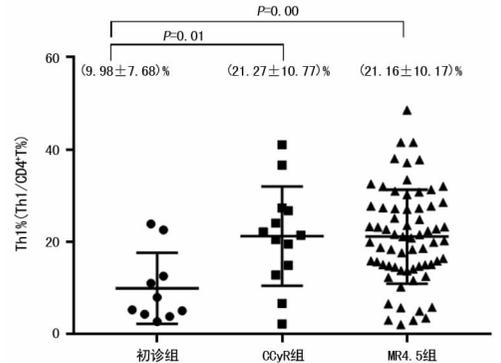


图 2 初诊组、CCyR 组及 MR4.5 组患者 Th1/CD4⁺T 比较

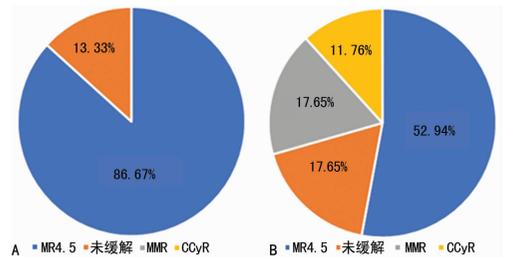


图 3 Th1 高 CD8⁺T 高组与 Th1 高 CD8⁺T 非高组临床缓解状态比较

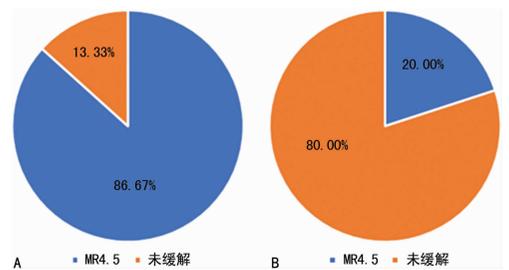


图 4 Th1 高 CD8⁺T 高组与 Th1 低 CD8⁺T 高组临床缓解状态比较

2.3 Th1 高 CD8⁺T 高组与 Th1 低 CD8⁺T 高组临床缓解状态比较 临床中观察发现 Th1/CD4⁺T 值低于正常下限,且 CD8⁺T 比例值高于正常上限的患者更多地表现出不良的临床疗效与缓解状态,由此本研究进一步比较 Th1 高 CD8⁺T 高组患者($n=15$)与 Th1 低 CD8⁺T 高组患者($n=10$)临床缓解状态,结果显示:86.67% 的 Th1 高 CD8⁺T 高组患者及 20.00% 的 Th1 低 CD8⁺T 高组患者达到 MR4.5,两组 MR4.5 率比较,差异有统计学意义($P=0.00$);而 13.33% 的 Th1 高 CD8⁺T 高组患者及 80.00% 的 Th1 低 CD8⁺T 高组患者为未缓解,两组未缓解率比

较,差异有统计学意义($P=0.00$),见图 4。

3 讨 论

随着对肿瘤免疫的认识不断深入,对肿瘤患者的免疫状态评估及免疫分层在临床治疗方案选择、疗效评价、预后评估等方面有着重要指导意义^[11-12],而以提高患者自身抗肿瘤免疫力为目标的各种免疫治疗策略亦得到了快速及有效的发展^[13-15]。目前认为体内抗肿瘤主要由细胞免疫应答模式介导,而其中 Th1 为主导体内向细胞免疫应答模式转化的重要辅助性 T 淋巴细胞亚群,它分泌 IFN- γ 、白细胞介素-2(IL-2)等 I 型免疫应答细胞因子而提供给 CD8⁺T 淋巴细胞彻底活化的第 3 信号,从而促进 CD8⁺T 淋巴细胞的活化与增殖,CD8⁺T 淋巴细胞作为细胞免疫应答中的效应性 T 淋巴细胞进一步执行最终识别及有效清除癌细胞的任务^[7-9]。笔者前期研究亦发现,Th1 水平的升高与临床疗效呈正相关^[16]。由此,Th1 及 CD8⁺T 淋巴细胞为抗肿瘤细胞免疫应答中起着最为关键作用的两个 T 淋巴细胞亚群。基于此,笔者认为对 CD8⁺T 淋巴细胞及 Th1 水平的监测对于肿瘤患者的抗肿瘤免疫力评估、疗效预测及预后评估等可能具有一定的指导意义,且 Th1 及 CD8⁺T 淋巴细胞水平的检测通过流式细胞术实现具有检测方法较简单、成本低、作为临床长期免疫监测指标可行性强等优点。由此,笔者所在课题组对长期诊疗、随访的 CML 患者进行了 Th1 水平(Th1/CD4⁺T)及 CD8⁺T 水平(CD8⁺T/Lymphocyte)的检测与分析。

研究结果显示,Th1 高 CD8⁺T 高的患者表现出较 Th1 高 CD8⁺T 非高的患者更高的 MR4.5 率($P=0.03$),提示 Th1 及 CD8⁺T 双高的患者具有更深的缓解度。另一方面,本研究将 Th1 高 CD8⁺T 高的患者与 Th1 低 CD8⁺T 高的患者进行比较,发现前者的 MR4.5 率明显高于后者($P=0.00$),而前者的未缓解率却明显低于后者($P=0.00$),提示 Th1 高 CD8⁺T 高的患者具有更高的缓解率与更深的缓解度。本研究上述结果均提示,Th1 高 CD8⁺T 高的患者有更大的概率获得更好的疗效及更优的预后。

除此之外,本研究还对初诊未治疗时 CML 患者的 Th1 水平进行了分析,并与治疗后达到 CCyR 或 MR4.5 的患者进行比较,发现治疗后获得 CCyR 或 MR4.5 的患者 Th1/CD4⁺T 值均较初诊患者高($P=0.01$ 、 0.00);另一方面,初诊未治疗患者 Th1/CD4⁺T 值低于正常下限的患者比例增多,70.00%的初诊组患者 Th1/CD4⁺T 值低于正常下限,而仅有 15.38%的 CCyR 组患者及 15.15%的 MR4.5 组患者其 Th1/CD4⁺T 值低于正常下限,提示初诊未治疗患者的 Th1 水平显著低下。笔者推论治疗后患者若发生良好的治疗反应并逐渐获得更深的缓解深度,其自身机体免疫力将得到相应的恢复与提升,从而具备更强的

自身抗肿瘤免疫力,利于进一步有效清除体内残存的肿瘤细胞,这一假设推论与本研究观察得到的结果一致,即在治疗后获得良好的缓解情况伴随着 Th1 水平的显著提升。由此,Th1 水平的监测对于患者的疗效预测与预后评估可起到一定指导意义。

值得注意的是,笔者所在课题组前期研究亦已分析了不同 TKI 治疗后患者的免疫指标特点,结果显示达沙替尼组患者的 Th1 水平明显高于尼洛替尼组及伊马替尼组,显示出达沙替尼特有的免疫调节作用^[16]。但笔者所在课题组进一步分析,达沙替尼组、尼洛替尼组及伊马替尼组中各自分别均有缓解良好及缓解不理想的患者,而 3 组中缓解不理想的患者均常常伴随着不理想的免疫指标状况,由此,本文旨在单从免疫学的角度进行分析(而并不考虑患者使用何种 TKI 治疗的因素),以探索免疫指标 Th1 及 CD8⁺T 淋巴细胞与疗效的相关性,以期在 CML 临床诊疗中起到一定的指导意义,并在本研究中证实了免疫指标 Th1 及 CD8⁺T 淋巴细胞对疗效预测具有一定指导意义。

综上所述,初诊未治疗 CML 患者表现出低下的 Th1 水平,而治疗后 Th1 水平的提升预示更好的治疗反应;治疗后 Th1 及 CD8⁺T 双高提示更高的临床缓解率及更深的缓解度,而 Th1 低 CD8⁺T 高提示不理想的临床状态。因此,Th1 水平及 CD8⁺T 淋巴细胞水平可作为临床对 CML 患者的长期规律免疫监测指标,以助于评估患者免疫状态,并对 CML 患者的临床疗效预测起到一定的指导作用。

参考文献

- [1] KALEEM B, SHAHAB S, AHMED N, et al. Chronic myeloid leukemia--prognostic value of mutations[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(17): 7415-7423.
- [2] JABBOUR E, KANTARJIAN H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management[J]. Am J Hematol, 2014, 89(5): 547-556.
- [3] UCHIYAMA T, SATO N, NARITA M, et al. Direct effect of dasatinib on proliferation and cytotoxicity of natural killer cells in in vitro study[J]. Hematol Oncol, 2013, 31(3): 156-163.
- [4] MUSTJOKI S, EKBLÖM M, ARSTILA T P, et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy[J]. Leukemia, 2009, 23(8): 1398-1405.
- [5] CORTES J, REA D, LIPTON J H. Treatment-free remission with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors[J]. Am J Hematol, 2019, 94(3): 346-357.
- [6] SAUSSELE S, SILVER R T. Management of chronic myeloid leukemia in blast crisis[J]. Ann Hematol, 2015, 94 (Suppl 2): S159-165.
- [7] BRUNO A, PAGANI A, PULZE L, et al. Orchestration of angiogenesis by immune cells[J]. Front(下转第 1154 页)

- 医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. 肝脏, 2015, 20(12):960-968.
- [2] CAREY E J, ALI A H, LINDOR K D. Primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2015, 50(1):291-308.
- [3] CALLE A S, KAWAMURA Y, YAMAMOTO Y A, et al. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(7):2093-2100.
- [4] VAN POPPEL H, HAESE A, GRAEFEN M, et al. The relationship between Prostate CAncer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance[J]. *BJU Int*, 2012, 109(3):360-366.
- [5] WU G C, LI J, LENG R X, et al. Identification of long non-coding RNAs GAS5, linc0597 and linc-DC in plasma as novel biomarkers for systemic lupus erythematosus [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14):23650-23663.
- [6] Luo Q, XU C, LI X, et al. Comprehensive analysis of long non-coding RNA and mRNA expression profiles in rheumatoid arthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6):5965-5973.
- [7] 杨敏. 原发性胆汁性肝硬化患者 lncRNA 表达谱芯片分析及功能研究[M]. 第二军医大学, 2015:1-59.
- [8] TANAKA A, TAKIKAWA H, MIWA H, et al. Changing nomenclature for PBC from "primary biliary cirrhosis" to "primary biliary cholangitis" [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(8):725-726.
- [9] LIASKOU E, KLEMSDAL HENRIKSEN E K, HOLM K, et al. High-throughput T-cell receptor sequencing across chronic liver diseases reveals distinct disease-associated repertoires [J]. *Hepatology*, 2016, 63(5):1608-1619.
- [10] SHIN H J, LEE J B, PARK S H, et al. T-bet expression is regulated by EGR1-mediated signaling in activated T cells[J]. *Clin Immunol*, 2009, 131(3):385-394.
- [11] OUYANG W, BECKETT O, MA Q, et al. Foxo proteins cooperatively control the differentiation of Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(7):618-627.
- [12] GOLOVANOVA E V, II'CHENKO LIU, TSAREGOR-ODTSEVA T M, et al. Cytokines in primary biliary cirrhosis (diagnostic and prognostic value) [J]. *Ter Arkh*, 2004, 76(2):8-11.
- [13] WEBB G J, SIMINOVITCH K A, HIRSCHFIELD G M. The immunogenetics of primary biliary cirrhosis: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2015, 64:42-52.
- [14] KAWATA K, TSUDA M, YANG G X, et al. Identification of potential cytokine pathways for therapeutic intervention in murine primary biliary cirrhosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74225.
- [15] 陈辰, 刘一博, 张玮. Th1/Th2 与原发胆汁性胆管炎相关性的研究进展[J]. 肝脏, 2016, 21(12):1077-1080.

(收稿日期:2018-09-24 修回日期:2018-11-09)

(上接第 1148 页)

- Oncol*, 2014, 4:131.
- [8] BURKHOLDER B, HUANG R Y, BURGESS R, et al. Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2):182-201.
- [9] KENNEDY R, CELIS E. Multiple roles for CD4⁺ T cells in anti-tumor immune responses[J]. *Immunol Rev*, 2008, 222:129-144.
- [10] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(8):633-639.
- [11] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3):e143-152.
- [12] INNO A, LO RUSSO G, SALGARELLO M, et al. The evolving landscape of criteria for evaluating tumor response in the era of cancer immunotherapy: from Karnofsky to iRECIST[J]. *Tumori*, 2018, 104(2):88-95.
- [13] LI Z, SONG W, RUBINSTEIN M, et al. Recent updates in cancer immunotherapy: a comprehensive review and perspective of the, 2018 China Cancer Immunotherapy Workshop in Beijing[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):142.
- [14] KANESVARAN R, CORDOBA R, MAGGIORE R. Immunotherapy in older adults with advanced cancers: implications for clinical decision-making and future research [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018(38):400-414.
- [15] NIXON N A, BLAIS N, ERNST S, et al. Current landscape of immunotherapy in the treatment of solid tumours, with future opportunities and challenges [J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(5):e373-384.
- [16] DAI J, YANG X, HUANG X B, et al. Dasatinib significantly enhances the level of Th1 cells while decreases the level of Treg cells in chronic myeloid leukemia patients, and Th1 can be a potential marker for evaluating the therapeutic efficacy and prognosis [J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1):S4272.

(收稿日期:2018-09-18 修回日期:2018-12-23)