

· 临床研究 ·

外周血CD4⁺T淋巴细胞绝对数及CD4⁺/CD8⁺比值在套细胞淋巴瘤中的预后价值

周晓慧,王莉,朱华渊,李建勇,徐卫*

南京医科大学第一附属医院血液科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探索外周血T淋巴细胞亚群计数在套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)患者中的分布、与临床特征的相关性及预后价值。方法:回顾性分析2006—2017年92例初诊MCL患者的临床资料。使用简化的MCL国际预后指数(sMIPI)进行预后评分,采用流式细胞术分析T淋巴细胞亚群计数,包括CD4⁺T淋巴细胞绝对数(ACD4C)和CD8⁺T淋巴细胞绝对数(ACD8C)。Mann-Whitney *U*及Kruskal-Wallis检验分析T淋巴细胞亚群计数与其他临床指标的相关性。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,Cox比例风险模型进行预后因素分析。结果:中位随访51个月(12~150个月),92例患者的中位总生存期(OS)是44个月。1年、3年、5年OS率分别为72%、45%、37%。ACD4C >0.5×10⁹/L的患者较ACD4C ≤0.5×10⁹/L的患者的无进展生存期(PFS)和OS更长($P=0.009$ 和 $P=0.004$)。CD4⁺/CD8⁺比值>1.2的患者较≤1.2的患者有更长的PFS和OS($P=0.025$ 和 $P=0.009$)。单变量Cox回归分析显示:体力状态(ECOG评分)≥2分($P=0.021$)、B症状(发热、盗汗或体重下降)($P=0.001$)、升高的血清乳酸脱氢酶(LDH)($P=0.027$)、高sMIPI评分($P=0.004$)、低ACD4C($P=0.013$)、低CD4⁺/CD8⁺比值($P=0.030$)与较短的PFS相关。而较短的OS与B症状($P<0.001$)、高sMIPI评分($P=0.004$)、升高的LDH($P=0.040$)、低ACD4C($P=0.006$)和低CD4⁺/CD8⁺比值($P=0.012$)相关。多因素Cox回归分析显示:B症状($P=0.006$)、低ACD4C($P=0.001$)是影响PFS的独立预后因素;B症状($P=0.003$)、高sMIPI评分($P=0.047$)、低ACD4C($P=0.001$)、低CD4⁺/CD8⁺比值($P=0.031$)是影响OS独立的预后因素。结论:低ACD4C、低CD4⁺/CD8⁺比值与MCL患者不良的预后相关,ACD4C水平、CD4⁺/CD8⁺比值可作为判断MCL患者预后方便且有效的指标。

[关键词] 套细胞淋巴瘤;CD4⁺T淋巴细胞绝对数;CD4⁺/CD8⁺比值;预后

[中图分类号] R733.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)04-520-08

doi: 10.7655/NYDXBNS20190410

Prognostic value of absolute CD4⁺T cell counts and CD4⁺/CD8⁺ ratio in peripheral blood of patients with mantle cell lymphoma

Zhou Xiaohui, Wang Li, Zhu Huayuan, Li Jianyong, Xu Wei*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To explore the distribution of T lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with mantle cell lymphoma (MCL), and evaluate correlation with clinical baseline characteristics and its prognostic value. **Methods:** The clinical data of 92 newly diagnosed MCL patients from 2006 to 2017 were analyzed retrospectively. The prognostic stratification was performed using a simplified MCL international prognostic index sMIPI. The T lymphocyte subsets, including the absolute number of CD4⁺T lymphocytes (ACD4C) and the absolute number of CD8⁺T lymphocytes (ACD8C) were analyzed by flow cytometry. Comparisons of T lymphocyte subsets as continuous parameters in different groups were described using Mann-Whitney *U* test and Kruskal-Wallis. Kaplan-Meier method was used to survival analysis, and the Cox proportional hazards models were used for the estimation of prognostic factors. **Results:** The median follow-up was 51 months (12-150 months), and the median overall survival (OS) in 92 patients was 44 months. The OS rate at 1, 3 and 5 years was 72%, 45% and 37%, respectively. In our cohort, patients with high ACD4C (>0.5×10⁹/L) had longer PFS and OS ($P=0.009$, $P=0.004$), while patients with low CD4⁺/CD8⁺ ratio (≤1.2) had unfavorable PFS and OS ($P=0.025$, $P=0.009$). Univariate Cox regression indicated that ECOG ≥2 ($P=0.021$), B symptoms (fever, night sweats or weight loss) ($P=0.001$), elevated

[基金项目] 国家自然科学基金(81770166, 81370657)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xuwei0484@jsph.org.cn

LDH($P=0.027$), high sMIPI score($P=0.004$), low ACD4C($P=0.013$) and low CD4⁺/CD8⁺ ratio($P=0.030$) correlated with shorter PFS, while the inferior OS was associated with B symptoms ($P<0.001$), high sMIPI score($P=0.004$), elevated LDH($P=0.040$), low ACD4C($P=0.006$) and low CD4⁺/CD8⁺ ratio($P=0.012$). Multivariate Cox regression showed that B symptoms ($P=0.006$) and low ACD4C($P=0.001$) were the independent prognostic factors of PFS; B symptoms ($P=0.003$), high sMIPI score($P=0.047$), low ACD4C($P=0.001$), low CD4⁺/CD8⁺ ratio($P=0.031$) were the independent prognostic factors of OS. **Conclusion:** Low ACD4C and low CD4⁺/CD8⁺ ratio were associated with unfavorable prognosis in MCL patients. ACD4C level and CD4⁺/CD8⁺ ratio proved to be convenient and effective predictors of prognosis in patients with MCL.

[Key words] mantle cell lymphoma; absolute CD4⁺ T cell count; CD4⁺/CD8⁺ ratio; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(04): 520-527]

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一种具有独特临床病理特征的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL), 约占所有B细胞NHL的3%~6%。MCL具有特征性的t(11;14)遗传学异常, 从而导致周期蛋白(cyclin D1)过表达。MCL好发于中老年男性, 中位总生存期为3~5年。80%患者诊断时处于晚期(Ⅲ~Ⅳ期), 且常伴骨髓和外周血浸润。80%~90%累及胃肠道, 30%~50%的患者伴2种以上结外病变^[1-2]。作为一种不可治愈的淋巴瘤类型, 尽管MCL患者的预后得到了显著改善^[3], 但是它在临床表现及肿瘤生物学上表现出极大的异质性。简化的MCL国际预后指数(sMIPI, 包括年龄、性别、乳酸脱氢酶、白细胞计数)是目前国际公认的MCL危险分层模型^[4-5], 而越来越多的指标包括Ki-67、TP53、血清β2-微球蛋白(β2-MG)、染色体核型等也被发现与MCL预后相关^[6-9]。此外, 越来越多的证据表明, 淋巴瘤细胞、基质细胞及免疫细胞之间存在相互作用^[10]。Nygren等^[11]发现CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞计数在惰性MCL中更高。遗憾的是, 目前免疫微环境及宿主免疫对MCL的作用机制研究甚少, 外周血T淋巴细胞亚群计数对MCL的预后价值也尚未明确。本研究回顾性分析我院92例初诊MCL患者的临床资料, 分析外周血T淋巴细胞亚群计数在MCL患者中的分布、与临床基线特征的相关性及预后价值。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析南京医科大学第一附属医院血液科2006年4月至2017年10月收治的92例初诊MCL患者临床资料。所有患者均符合MCL的诊断标准, 且存在免疫组织化学染色(IHC)cyclin D1过表达或荧光原位杂交(FISH)t(11;14)易位^[12]。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料

患者的基线临床资料, 包括: 年龄、性别、体力状态(ECOG评分)、骨髓侵犯、Ann Arbor分期、B症状(发热、盗汗或体重下降)、白细胞计数(WBC)、乳酸脱氢酶(LDH)、β2-MG等均纳入分析。收集92例MCL患者初诊时流式细胞术分析结果, 获得淋巴细胞、CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞比例, 结合同时段血常规白细胞计数, 算得初诊时CD4⁺T淋巴细胞绝对数(ACD4C)和CD8⁺T淋巴细胞绝对数(ACD8C)。

1.2.2 流式细胞术检测T淋巴细胞亚群

CD3⁺CD4⁺T淋巴细胞和CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞通过流式细胞仪(BD Biosciences公司, 美国)检测。使用的流式抗体包括: CD3 FITC、CD4 PE、CD8 APC鼠抗人单克隆荧光抗体及其同型对照抗体(BD Biosciences公司, 美国)。

1.2.3 治疗

年龄低于45岁的患者一线接受HyperCVAD(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、地塞米松)和MA(大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷)交替使用的方案治疗; 年龄45~70岁的患者接受改良HyperCVAD方案化疗; 年龄大于70岁的患者接受CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案或GemOx(吉西他滨、奥沙利铂)方案化疗。61例(66.3%)患者接受含利妥昔单抗(R)的联合化疗。所有患者接受中位6(3~8)个疗程治疗。

1.3 统计学方法

使用SPSS21.0、Graphpad Prism 6及X-tile软件进行统计学分析。X-tile软件判断ACD4C、ACD8C、CD4⁺/CD8⁺比值的最佳cut-off值, Mann-Whitney *U*检验及Kruskal-Wallis检验分析中位T淋巴细胞亚群计数与临床基线特征的相关性。Kaplan-Meier法分

析影响MCL无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的因素,生存曲线通过对数秩检验(log-rank 检验)进行比较,预后因素分析采用Cox比例风险模型。PFS定义为诊断至疾病进展或任何原因引起的死亡或最后一次随访的时间。OS定义为诊断至任何原因引起的死亡或最后一次随访的时间。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

共92例患者纳入分析,男70例,女22例;中位年龄61岁(28~78岁),其中>60岁的患者49例(53.3%)。86例(93.5%)患者Annor Arbor分期Ⅲ~Ⅳ期,52例(56.5%)患者伴有骨髓侵犯。46例(50.0%)患者初诊时有B症状。分别有23例(25%)和66例(71.7%)患者的血清LDH和 $\beta 2$ -MG水平高于正常值上限。根据sMIPI危险分层指数,低危、中危、高危患者分别为42例(45.7%)、31例(33.7%)、19例(20.7%,表1)。

2.2 ACD4C、ACD8C和CD4⁺/CD8⁺比值与各临床指标的相关性

92例患者ACD4C、ACD8C和CD4⁺/CD8⁺比值的中位数分别为0.42(0.03~3.67) $\times 10^9$ 个/L、0.41(0.04~3.43) $\times 10^9$ 个/L和1.06(0.08~4.96)。ACD4C、ACD8C和CD4⁺/CD8⁺比值与各临床指标的相关性见表2。分析发现,ACD4C、ACD8C、CD4⁺/CD8⁺比值与临床基线特征无明显相关性。

2.3 ACD4C和CD4⁺/CD8⁺比值与PFS和OS的关系

对患者进行电话随访,截至2018年10月1日,中位随访43个月(12~150个月),共41例(44.6%)患者死亡,中位OS44个月。92例患者1年、3年、5年PFS率分别为54%、34%、31%;1年、3年、5年OS率分别为72%、45%、37%。采用统计软件X-tile计算最佳cut-off值显示,ACD4C、ACD8C和CD4⁺/CD8⁺比值的阈值分别为0.5 $\times 10^9$ 个/L、0.4 $\times 10^9$ 个/L和1.2。分别有33.7%(31/92)、53.3%(49/92)和42.4%(39/92)的患者具有较高水平的ACD4C、ACD8C和CD4⁺/CD8⁺比值。Kaplan-Meier法分析发现,高ACD4C患者的PFS和OS更长($P=0.009$ 和 $P=0.004$,图1)。高ACD4C和低ACD4C患者的3年PFS率分别为54%和24%,3年OS率分别为68%和34%;高ACD8C和低ACD8C患者的PFS和OS无统计学差异($P=0.303$ 和 $P=0.600$);高ACD8C和低ACD8C患者的3年PFS率分别为40%和29%,3年OS率分别为46%和44%;

表1 92例MCL患者的临床基线特征

Table 1 Baseline clinical characteristics of 92 patients with mantle cell lymphoma

临床特征	例数	比例(%)
性别		
男	70	76.1
女	22	23.9
年龄		
>60岁	49	53.3
≤60岁	43	46.7
体力状态评分		
0~1分	75	81.5
2~4分	17	18.5
B症状		
是	46	50.0
否	46	50.0
Annor Arbor分期		
I~II	6	6.5
Ⅲ~Ⅳ	86	93.5
骨髓侵犯		
是	52	56.5
否	40	43.5
sMIPI评分		
低危(0~3分)	42	45.7
中危(4~5分)	31	33.7
高危(6~11分)	19	20.7
化疗方案		
含利妥昔单抗	61	66.3
不含利妥昔单抗	31	33.7
LDH		
>正常高值	23	25.0
≤正常高值	69	75.0
白细胞		
>正常高值	21	22.8
≤正常高值	71	77.2
$\beta 2$ -MG($n=86$)		
>正常高值	66	71.7
≤正常高值	20	21.7

CD4⁺/CD8⁺比值>1.2患者的PFS和OS更长($P=0.025$ 和 $P=0.009$,图2)。CD4⁺/CD8⁺比值>1.2和≤1.2患者的3年PFS率分别为50%和22%,3年OS率分别为65%和31%。

2.4 影响MCL患者PFS和OS的预后因素分析

单变量Cox回归分析显示:体力状态评分 ≥ 2 分($P=0.021$)、B症状($P=0.001$)、升高的LDH($P=0.027$)、高sMIPI评分($P=0.004$)、低ACD4C($P=0.013$)、低CD4⁺/CD8⁺比值($P=0.030$)与较短的PFS

表2 ACD4C、ACD8C和CD4⁺/CD8⁺比值与MCL患者临床特征相关性

Table 2 Correlations between ACD4C, ACD8C, CD4⁺/CD8⁺ ratio and patient characteristics in patients with mantle cell lymphoma

临床特征	ACD4C中位数 (范围,×10 ⁹ 个/L)	P值	ACD8C中位数 (范围,×10 ⁹ 个/L)	P值	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值 中位数(范围)	P值
性别		0.580		0.325		0.982
男	0.43(0.07~3.67)		0.41(0.04~3.43)		1.03(0.08~4.96)	
女	0.41(0.03~1.81)		0.41(0.06~0.82)		1.16(0.22~4.11)	
年龄		0.910		0.272		0.891
>60岁	0.40(0.07~3.67)		0.45(0.04~3.43)		1.02(0.08~4.17)	
≤60岁	0.43(0.03~0.93)		0.40(0.04~1.38)		1.16(0.22~4.96)	
体力状态评分		0.057		0.469		0.057
0~1分	0.44(0.03~3.67)		0.44(0.04~3.43)		1.16(0.08~4.96)	
2~4分	0.34(0.07~0.92)		0.33(0.10~1.38)		0.73(0.28~2.38)	
B症状		0.705		0.480		0.446
是	0.43(0.07~2.96)		0.48(0.04~3.43)		0.98(0.08~4.96)	
否	0.41(0.03~3.67)		0.39(0.04~2.04)		1.17(0.22~4.17)	
Ann Arbor分期		0.376		0.825		0.591
I~II	0.61(0.09~0.91)		0.46(0.06~1.13)		1.31(0.44~3.10)	
III~IV	0.41(0.03~3.67)		0.41(0.04~3.43)		1.03(0.08~4.96)	
骨髓侵犯		0.685		0.134		0.124
是	0.43(0.03~3.67)		0.33(0.04~3.43)		1.15(0.22~4.96)	
否	0.41(0.09~1.45)		0.46(0.06~2.00)		1.03(0.08~3.10)	
sMIPI评分		0.983		0.326		0.160
低危(0~3分)	0.42(0.03~0.93)		0.40(0.06~2.00)		1.17(0.08~4.96)	
中危(4~5分)	0.40(0.07~3.67)		0.41(0.04~3.43)		1.10(0.31~4.17)	
高危(6~11分)	0.44(0.07~1.45)		0.56(0.10~1.38)		0.78(0.28~2.16)	
LDH		0.052		0.323		0.496
>正常高值	0.37(0.07~0.80)		0.36(0.04~1.38)		1.02(0.25~3.15)	
≤正常高值	0.45(0.03~3.67)		0.44(0.06~3.43)		1.09(0.08~4.96)	
β2-MG		0.358		0.705		0.368
>正常高值	0.41(0.03~2.96)		0.43(0.04~3.43)		1.03(0.08~4.96)	
≤正常高值	0.46(0.13~1.81)		0.41(0.17~0.79)		1.12(0.25~4.17)	

相关。而较短的OS与B症状($P < 0.001$)、高sMIPI评分($P=0.004$)、升高的LDH($P=0.040$)、低ACD4C($P=0.006$)和低CD4⁺/CD8⁺比值($P=0.012$)相关(表3)。多因素Cox回归分析显示:B症状($P=0.006$)、低ACD4C($P=0.001$)是影响PFS的独立预后因素;B症状($P=0.003$)、高sMIPI评分($P=0.047$)、低ACD4C($P=0.001$)、低CD4⁺/CD8⁺比值($P=0.031$)是影响OS独立的预后因素(表4)。

2.5 ACD4C和CD4⁺/CD8⁺比值亚组分析

为了更好地区分ACD4C和CD4⁺/CD8⁺比值在各不同亚组患者中的意义,在不同sMIPI危险评分及不同年龄段中进行分析。将92例MCL患者根据sMIPI评分分为两组:低中危组(sMIPI评分0~5分),高危组(sMIPI评分6~11分)。前者占79.3%

(73/92),其中的低ACD4C患者的PFS($P=0.026$)和OS($P=0.008$)更短,低CD4⁺/CD8⁺比值患者较高CD4⁺/CD8⁺比值患者PFS($P=0.029$)更短,而对OS无明显影响($P=0.089$);而在高危组患者中,低ACD4C及CD4⁺/CD8⁺比值患者对PFS($P=0.064$, $P=0.757$)和OS($P=0.138$, $P=0.059$)均无明显影响(图3)。由此可见,低中危患者若ACD4C和CD4⁺/CD8⁺比值低则预后亦差。

年龄分层亚组分析(图4)显示,43例年龄≤60岁的患者中,低ACD4C及低CD4⁺/CD8⁺比值对PFS($P=0.191$, $P=0.702$)和OS($P=0.077$, $P=0.503$)无明显影响;而在49例年龄>60岁的患者中,低ACD4C及低CD4⁺/CD8⁺比值患者较高ACD4C及高CD4⁺/CD8⁺比值患者的PFS($P=0.013$, $P=0.004$)和OS($P=0.023$, $P=$

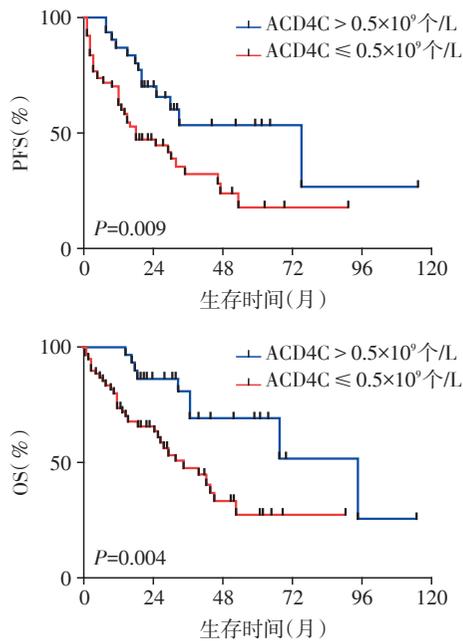


图1 92例MCL患者初诊时高ACD4C组与低ACD4C组无进展生存和总生存Kaplan-Meier生存曲线

Figure 1 Progression free survival and overall survival of 92 patients with mantle cell lymphoma according to ACD4C at time of diagnosis, by Kaplan-Meier estimation

0.004)均更短。由此可见,高龄患者若ACD4C和CD4⁺/CD8⁺比值低则预后更差。

3 讨论

与其他肿瘤一样,B系淋巴瘤的发生发展涉及肿瘤细胞与宿主微环境(包括基质细胞、瘤内脉管

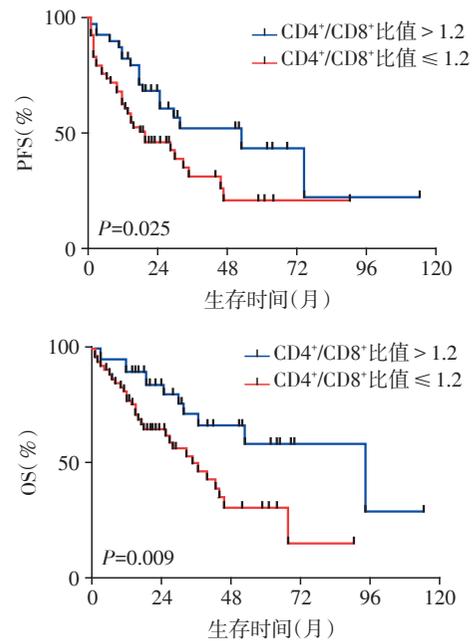


图2 92例MCL患者初诊时高CD4⁺/CD8⁺比值组与低CD4⁺/CD8⁺比值组无进展生存和总生存Kaplan-Meier生存曲线

Figure 2 Progression free survival and overall survival of 92 patients with mantle cell lymphoma according to CD4⁺/CD8⁺ ratio at time of diagnosis, by Kaplan-Meier estimation

系统、巨噬细胞及T细胞等)之间复杂的相互作用,而细胞群之间复杂的通讯又与趋化因子、趋化因子受体及黏附分子间的相互作用密切相关^[13]。宿主微环境是一把双刃剑,Zhang等^[14]发现IL-6是MCL生长和存活的关键细胞因子,靶向IL-6能改善MCL

表3 92例MCL患者单因素预后分析
Table 3 Univariable Cox regression analysis of the main factors for PFS and OS

因素	PFS		OS	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别(女)	1.012(0.539~1.901)	0.970	1.768(0.780~4.006)	0.172
年龄(>60岁)	1.117(0.645~1.934)	0.692	1.220(0.653~2.277)	0.533
体力状态评分(2~4分)	2.104(1.119~3.958)	0.021	1.853(0.877~3.914)	0.106
B症状(是)	2.499(1.420~4.398)	0.001	3.298(1.687~6.448)	<0.001
骨髓侵犯(是)	1.161(0.669~2.017)	0.595	1.684(0.877~3.235)	0.118
sMIPI评分	1.657(1.175~2.336)	0.004	1.762(1.199~2.588)	0.004
化疗方案(不含利妥昔单抗)	0.704(0.406~1.221)	0.211	0.688(0.370~1.279)	0.237
LDH > 正常高值	1.931(1.078~3.460)	0.027	1.986(1.033~3.815)	0.040
白细胞 > 正常高值	1.434(0.764~2.693)	0.262	1.428(0.693~2.941)	0.334
β2-MG > 正常高值	1.381(0.688~2.774)	0.364	2.207(0.916~5.315)	0.078
ACD4C ≤ 0.5 × 10 ⁹ 个/L	0.447(0.238~0.842)	0.013	0.336(0.154~0.732)	0.006
ACD8C ≤ 0.4 × 10 ⁹ 个/L	0.755(0.438~1.302)	0.312	0.848(0.456~1.576)	0.602
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值 ≤ 1.2	0.529(0.298~0.940)	0.030	0.411(0.205~0.825)	0.012

表4 92例MCL患者多因素预后分析

Table 4 Multivariable Cox regression analysis of the main factors for PFS and OS

因素	PFS		OS	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
B症状(是)	2.524(1.312~4.855)	0.006	3.007(1.440~6.278)	0.003
sMIPI评分	1.390(0.941~2.053)	0.098	1.538(1.005~2.354)	0.047
ACD4C $\leq 0.5 \times 10^9$ 个/L	0.325(0.166~0.637)	0.001	0.259(0.114~0.588)	0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值 ≤ 1.2	0.604(0.336~1.087)	0.093	0.458(0.226~0.931)	0.031

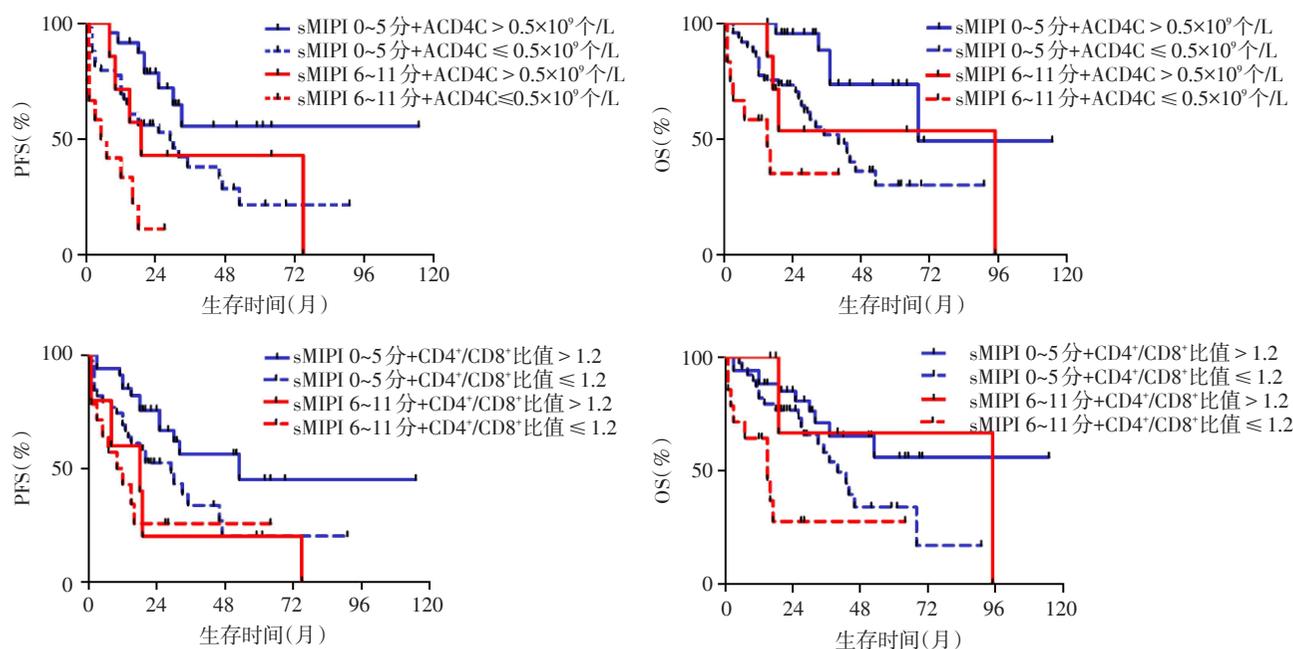


图3 ACD4C计数和CD4⁺/CD8⁺比值对不同sMIPI评分患者生存的影响

Figure 3 Effects of ACD4C and CD4⁺/CD8⁺ ratio on survival of patients with different groups of sMIPI score

患者的生存和预后;同时,T细胞包括CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞,在抗肿瘤方面发挥着重要的作用^[15]。CD4⁺T细胞可以通过产生相关的化学因子来刺激具有Th1和Th2活性的CD8⁺T细胞发挥抗肿瘤效应,同时还可以促进CD8⁺T细胞活化并提高CD8⁺T细胞和巨噬细胞的破坏能力^[16]。

研究发现,在使用R-CHOP方案的弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中,外周血低ACD4C的患者PFS、OS更短^[17-18]。在滤泡淋巴瘤(FL)患者中,高ACD4C患者的总生存期更长^[19]。Nygren等^[11]通过淋巴结活检比较T淋巴细胞亚群及CD4⁺/CD8⁺比值在不同MCL亚型及反应性淋巴组织中的表达情况后发现,CD3⁺T细胞、CD8⁺T细胞,特别是CD4⁺T细胞计数在惰性MCL中更高;同时,多因素Cox回归分析显示低CD4⁺/CD8⁺比值是独立于sMIPI和p53的不良预后因素($P=0.023$),在一定程度上说明了T细胞水平在MCL中的预后价值。同样,在慢性淋巴细胞

白血病(CLL)中,低CD4⁺/CD8⁺比值与不良的预后及更短的淋巴细胞倍增时间(LDT)、初次治疗时间(TTFT)和PFS相关^[20]。目前,ACD4C水平和CD4⁺/CD8⁺比值尚未用于临床评价MCL患者的预后。我们的研究发现,ACD4C和CD4⁺/CD8⁺比值判断MCL的阈值分别为 0.5×10^9 个/L和1.2,ACD4C $>0.5 \times 10^9$ 个/L、CD4⁺/CD8⁺比值 >1.2 的患者PFS及OS更长,提示ACD4C和CD4⁺/CD8⁺比值对判断MCL患者预后具有一定的临床价值。

系统性的T细胞功能障碍是影响淋巴瘤微环境及治疗的重要预后因素。CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺调节性T细胞(Tregs)是CD4⁺T细胞的一种特殊亚群,越来越多的证据表明其在实体瘤及造血系统肿瘤中大量聚集,通过不同的机制抑制先天性及获得性免疫细胞,包括CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、树突状细胞和巨噬细胞等^[21-22]。Christopoulos等^[23]发现在惰性B细胞淋巴瘤中,外周血CD4⁺T细胞数目与机体抗

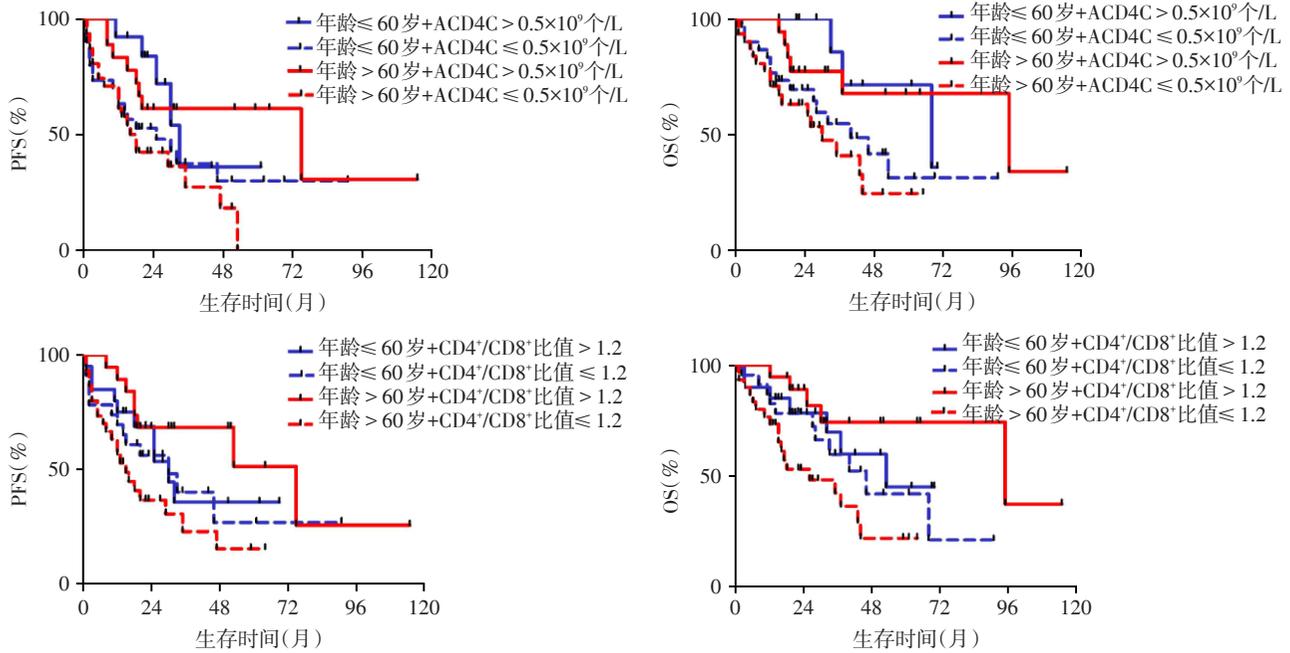


图4 ACD4C计数和CD4⁺/CD8⁺比值对不同年龄分组患者生存的影响

Figure 4 Effects of ACD4C and CD4⁺/CD8⁺ ratio on survival of patients with different groups of age

肿瘤免疫相关,外周血CD4⁺T细胞计数减少可使机体抗肿瘤免疫活性下降。本研究发现高水平与低水平ACD4C及CD4⁺/CD8⁺比值患者间生存时间具有显著差异,说明MCL患者中CD4⁺T淋巴细胞在机体发挥免疫效应。Rakhra等^[24]在研究T细胞淋巴瘤及前B细胞白血病小鼠模型时发现,CD4⁺T细胞是癌基因失活后诱导细胞衰老、关闭血管生成及促进持续性肿瘤衰退趋化因子表达的关键,此外,CD4⁺T细胞缺失可能导致患者肿瘤治疗效果欠佳并阻碍肿瘤细胞的彻底清除,因此,他们猜测CD4⁺T细胞可能加强治疗药物的功效,结合靶向癌基因失活及免疫治疗可能成为有效的抗癌疗法。Wang等^[25]还发现,在MCL细胞上表达的B7-H1能够抑制由肿瘤细胞诱导的T细胞增殖,损害抗原特异性T细胞应答的产生,并使MCL细胞对T细胞介导的细胞溶解产生耐受性。敲低MCL细胞上的B7-H1可产生更多CD4⁺或CD8⁺记忆效应T细胞,暗示了淋巴瘤细胞表达的B7-H1可能导致MCL宿主抗肿瘤免疫应答的抑制,并且靶向肿瘤细胞B7-H1可能是一种提高MCL患者免疫治疗疗效的新方法。

综上所述,本研究提示低ACD4C及CD4⁺/CD8⁺比值与MCL患者不良的PFS和OS相关,在一定程度上为MCL病情和预后的判断提供了新的有价值的指标,但存在以下不足:①回顾性分析的局限性;②样本量较少;③本研究中统计发现ACD8C对PFS

及OS无显著影响,不排除CD4⁺/CD8⁺比值改变具有预后意义是ACD4C改变所致。因此,仍需多中心大样本或前瞻性的研究以进一步证实。

【参考文献】

- [1] Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and clinical management [J]. Am J Hematol, 2017, 92(8): 806-813
- [2] Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(11): 1256-1269
- [3] Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(4): 511-518
- [4] Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma [J]. Blood, 2008, 111(2): 558-565
- [5] Hoster E, Klapper W, Hermine O, et al. Confirmation of the mantle cell lymphoma international prognostic index in randomized trials of the european mantle cell lymphoma network [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(13): 1338-1346
- [6] Klapper W, Hoster E, Determann O, et al. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma: Consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network [J]. J Hematop, 2009, 2(2): 103-111
- [7] Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, et al. Expression of TP53 is associated with outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL network

- [J].Blood,2018,131(4):417-420
- [8] Yoo C, Yoon DH, Kim S, et al. Serum beta-2 microglobulin as a prognostic biomarker in patients with mantle cell lymphoma[J]. Hematol Oncol, 2016, 34(1):22-27
- [9] Sarkozy C, Terré C, Jardin F, et al. Complex karyotype in mantle cell lymphoma is a strong prognostic factor for the time to treatment and overall survival, independent of the MCL international prognostic index [J]. Genes Chromosom Cancer, 2014, 53(1):106-116
- [10] Burger JA, Ford RJ. The microenvironment in mantle cell lymphoma: cellular and molecular pathways and emerging targeted therapies [J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(5):308-312
- [11] Nygren L, Wasik AM, Baumgartner-Wennerholm S, et al. T cell levels are prognostic in mantle cell lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(23):6096-6104
- [12] Swerdlow SH, Campo E, Harris N, et al. WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008:438-441
- [13] Coupland SE. The challenge of the microenvironment in B-cell lymphomas [J]. Histopathology, 2011, 58(1):69-80
- [14] Zhang L, Yang J, Qian J, et al. Role of the microenvironment in mantle cell lymphoma: IL-6 is an important survival factor for the tumor cells [J]. Blood, 2012, 120(18):3783-3792
- [15] Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A, et al. T cells in tumor microenvironment [J]. Tumor Biol, 2016, 37(1):39-45
- [16] Yang ZZ, Ansell SM. The tumor microenvironment in follicular lymphoma [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2012, 10(12):810-818
- [17] Kusano Y, Yokoyama M, Terui Y, et al. Low absolute peripheral blood CD4⁺ T-cell count predicts poor prognosis in R-CHOP-treated patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Blood Cancer J, 2017, 7(4):e558
- [18] Judd J, Dulaimi E, Li T, et al. Low level of blood CD4⁺ T cells is an independent predictor of inferior progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(2):83-88
- [19] He L, Liang JH, Wu JZ, et al. Low absolute CD4⁺ T cell counts in peripheral blood are associated with inferior survival in follicular lymphoma [J]. Tumor Biol, 2016, 37(9):12589-12595
- [20] Nunes C, Wong R, Mason M, et al. Expansion of a CD8⁺ PD-1⁺ replicative senescence phenotype in early stage CLL patients is associated with inverted CD4: CD8 ratios and disease progression [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(3):678-687
- [21] Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses [J]. Annu Rev Immunol, 2004, 22(1):531-562
- [22] 赵启航,梁 瑞,李 丹,等. Foxp3⁺调节性T细胞分化发育及其功能稳定性研究进展 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(1):1-9
- [23] Christopoulos P, Pfeifer D, Bartholomé K, et al. Definition and characterization of the systemic T cell dysregulation in untreated indolent B-cell lymphoma and very early CLL [J]. Blood, 2011, 117(14):3836-3846
- [24] Rakhra K, Bachireddy P, Zabuawala T, et al. CD4⁺ T cells contribute to the remodeling of the microenvironment required for sustained tumor regression upon oncogene inactivation [J]. Cancer Cell, 2010, 18(5):485-498
- [25] Wang L, Qian J, Lu Y, et al. Immune evasion of mantle cell lymphoma: expression of B7-H1 leads to inhibited T cell response to and killing of tumor cells [J]. Haematologica, 2013, 98(9):1458-1466

[收稿日期] 2018-09-20