

## 围非小细胞肺癌手术期 T 细胞含量变化的研究\*

钱忠萍<sup>1</sup>, 凌晨<sup>1</sup>, 祁松楠<sup>1</sup>, 韩清珍<sup>1</sup>, 邱骏<sup>1</sup>, 顾宗江<sup>2</sup>, 顾国浩<sup>1</sup>

(1. 江苏省苏州大学附属第一医院检验科, 江苏苏州 215000;

2. 苏州大学医学部免疫学系, 江苏苏州 215000)

**摘要:**目的 通过分析非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)患者外周血淋巴细胞 Th1 和 Th2 细胞水平, 研究 NSCLC 患者术前术后 T 淋巴细胞亚群的变化, 为临床上对 NSCLC 疾病的预防、诊断及治疗提供参考依据。方法 收集 NSCLC 患者(60 名), 健康体检者(60 名)全血(EDTA 抗凝处理), 采用流式细胞术检测外周血淋巴细胞 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞百分比以及 Th1 和 Th2 细胞水平, 并且用血细胞分析仪检测其淋巴细胞绝对值。结果 NSCLC 术前和正常对照组 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞百分比(%)分别为 58.40±10.27 vs 66.58±6.84, 31.32±8.65 vs 39.40±6.43, 34.23±8.00 vs 24.31±8.16, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比值为 0.96±0.23 vs 1.58±0.23, 差异均具有统计学意义( $t=-6.726\sim 14.916$ ,  $P$  均 $<0.05$ )。NSCLC 术后 1~3 天组和正常对照组 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞百分比(%)分别为 56.31±8.00 vs 66.58±6.84, 27.72±7.55 vs 39.40±6.43, 33.69±7.10 vs 24.31±8.16, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比值为 0.87±0.31 vs 1.58±0.23, 差异均具有统计学意义( $t=-6.720\sim 14.367$ ,  $P$  均 $<0.05$ )。与正常对照组相比, NSCLC 术后 4~7 天组 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞百分比(%)为 33.23±4.13 vs 39.40±6.43, 差异具有统计学意义( $t=6.257$ ,  $P<0.05$ )。在辅助性 T 细胞亚群中, NSCLC 术前与正常对照组 Th1, Th2 细胞含量( $\times 10/\mu\text{l}$ )分别为 6.79±1.34 vs 12.52±3.56, 4.82±0.51 vs 2.32±0.82, Th1/Th2 比值为 1.39±0.84 vs 5.36±1.42, 差异均具有统计学意义( $t=-20.087\sim 18.630$ ,  $P$  均 $<0.05$ )。NSCLC 术后 1~3 天组与正常对照组 Th1 细胞含量( $\times 10/\mu\text{l}$ )为 8.86±1.52 vs 12.52±3.56, 术后 4~7 天组与正常对照组 Th1 细胞含量( $\times 10/\mu\text{l}$ )为 7.02±1.27 vs 12.52±3.56, 差异均具有统计学意义( $t=7.339\sim 11.275$ ,  $P$  均 $<0.05$ )。结论 NSCLC 患者免疫功能紊乱, 表现在 T 淋巴细胞数和辅助性 T 细胞的数量减少, T 细胞亚群失调, 明显趋向 Th2 细胞; 另外可能在癌细胞的不断刺激下, 细胞免疫功能亢进杀伤性 T 细胞增多, 经过手术治疗后杀伤性 T 细胞开始降低。

**关键词:**非小细胞肺癌; T 淋巴细胞亚群; Th1; Th2; 免疫系统紊乱

**中图分类号:**R734.2; R730.43 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)05-055-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.014

## Content Variation of T Cells in Perioperative Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

QIAN Zhong-ping<sup>1</sup>, LING Chen<sup>1</sup>, QI Song-nan<sup>1</sup>, HAN Qing-zhen<sup>1</sup>, QIU Jun<sup>1</sup>, GU Zong-jiang<sup>2</sup>, GU Guo-hao<sup>1</sup> (1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Soochow University in Jiangsu Province, Jiangsu Suzhou 215000, China; 2. Department of Immunology, Department of Medicine, Soochow University in Jiangsu Province, Jiangsu Suzhou 215000, China)

**Abstract: Objective** To research the mechanism of the changes of T lymphocyte subtypes and provide reference for clinically prevention, diagnosis and treatment for NSCLC through analysis of the expression of Th1, Th2 in Non-small-cell carcinoma (NSCLC) patients. **Methods** Whole blood (EDTA anticoagulant treatment) from 60 NSCLC patients and 60 healthy subjects were collected to detect of the expression of CD<sub>3</sub><sup>+</sup> T cells, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T cells and CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T cells on T lymphocytes and the levels of Th1 and Th2 cells by flow cytometer (FCM), and the absolute value of T lymphocyte by hematology analyzer. **Results**

Compared with normal control group, after surgery 1~3 days NSCLC groups, the percent of CD<sub>3</sub><sup>+</sup> T, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T cells and the CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> ratio in the NSCLC patients before surgery were significantly reduced 58.40±10.27 vs 66.58±6.84, 31.32±8.65 vs 39.40±6.43, 34.23±8.00 vs 24.31±8.16, 0.96±0.23 vs 1.58±0.23 ( $t=-6.726\sim 14.916$ ,  $P<0.05$ ). The percent of CD<sub>3</sub><sup>+</sup> T, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T cells and the CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> ratio in the NSCLC patients after surgery 1~3 days were also significantly decreased 56.31±8.00 vs 66.58±6.84, 27.72±7.55 vs 39.40±6.43, 33.69±7.10 vs 24.31±8.16, 0.87±0.31 vs 1.58±0.23 ( $t=-6.720\sim 14.367$ ,  $P<0.05$ ). The percent of CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T cells in the NSCLC patients after surgery 4~7 days was increased 33.23±4.13 vs 39.40±6.43 ( $t=6.257$ ,  $P<0.05$ ). Compared with the control group, within the helper T cell subsets, the cell content of Th1, Th2 cells ( $\times 10/\mu\text{l}$ ) and the Th1/Th2 ratio were significantly

\* 作者简介: 钱忠萍(1979-), 女, 硕士, 主管技师, 主要从事临床检验工作, 研究方向为肿瘤免疫, Tel: 13372144231, E-mail: moony\_u@163.com.  
通讯作者: 顾国浩, 男, 硕士生导师, 教授, 主要研究领域为分子免疫学和分子生物学检验, Tel: 13962524418, E-mail: 13962524418@163.com.

changed in different extent in the NSCLC group before surgery  $6.79 \pm 1.34$  vs  $12.52 \pm 3.56$ ,  $4.82 \pm 0.51$  vs  $2.32 \pm 0.82$ ,  $1.39 \pm 0.84$  vs  $5.36 \pm 1.42$  ( $t = -20.087 \sim 18.630$ ,  $P < 0.05$ ). The content of Th1 cells was lower in the NSCLC patients after 1~3 days and 4~7 days  $8.86 \pm 1.52$  vs  $12.52 \pm 3.56$ ,  $7.02 \pm 1.27$  vs  $12.52 \pm 3.56$  ( $t = 7.339 \sim 11.275$ ,  $P < 0.05$ ).

**Conclusion** The NSCLC patients presented immune dysfunction, like T lymphocytes and helper T cells decreased and Th2 cells were clearly in the ascendant. Also, the cytotoxic T cells increased by the stimulation of cancer cells, but they began to decrease after the surgery.

**Keywords:** NSCLC; T lymphocyte subtypes; Th1; Th2; immune system abnormal

肺癌是发病率和死亡率增长最快,而且对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一。多年来许多国家都报道肺癌发病率和死亡率均有明显增高,男性肺癌发病率和死亡率占有所有恶性肿瘤的第一位,女性发病率和死亡率占第二位<sup>[1]</sup>,每年约有50万新发肺癌患者。近年来,随着免疫学及分子生物学的飞速发展,也已表明,肿瘤、慢性炎症等疾病都与机体的免疫功能紊乱密切相关<sup>[2,3]</sup>。在肿瘤治疗过程中,肺癌患者外周血T细胞亚群和自然杀伤细胞活性的变化,是反映患者机体细胞免疫功能状态和判断肺癌手术疗效的重要指标<sup>[4]</sup>。本研究通过流式细胞术(flow cytometry, FCM)检测非小细胞肺癌(NSCLC)患者外周血中T淋巴细胞亚群的分布,从而分析NSCLC患者的免疫功能。

## 1 材料和方法

**1.1 研究对象** 研究对象为2013年9月~2014年2月苏州大学附属第一医院NSCLC患者60例,其中男性39例,女性21例,平均年龄60.8岁;肺部良性肿块患者40例,其中男性27例,女性13例,平均年龄58.7岁;正常健康者50名,其中男性30例,女性20例,平均年龄59.1岁。三组间的性别较为均衡,平均年龄比较接近,该两项指标在三组间无统计学差异。其中实验组病例严格遵守NSCLC的诊断标准并排除其他基础病变,正常对照组为来自苏州大学附属第一医院体检中心的健康人群。

**1.2 试剂与仪器** 采用BD FACSCalibur流式细胞仪,试剂为BD公司提供,分别为CD3-FITC, CD8-PE-CY7, IFN-GMA-PE, IL-4-APC以及IgG-FITC, IgG-PE同型对照,以及Sysmex XE-2100全

自动血细胞分析仪(日本Sysmex公司)。

**1.3 方法** 受试者血样采用EDTA抗凝处理,待流式细胞仪FACSCalibur型(美国BD公司)检测外周血淋巴细胞 $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ T细胞百分比以及Th1和Th2细胞水平,实验中对血样要求较高,必须是新鲜的血。特别是Th检测,一般离体后1h内加好样放入 $CO_2$ 培养箱培养。同时EDTA抗凝血用Sysmex XE-2100全自动血细胞分析仪(日本Sysmex公司)检测淋巴细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )。

**1.4 统计学分析** 所有实验计量数据采用SPSS 17.0软件包进行处理,组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用Kolmogorov-Smirnov检验法作数据正态分布检验,样本间比较采用独立样本 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果** 本实验采用流式细胞仪检测了正常对照组和NSCLC术前术后患者外周血T淋巴细胞亚群含量,其中包括各项检测指标的百分比,还检测了T淋巴细胞亚群绝对值。我们还对NSCLC手术后天数做了分组统计,以便对临床不同术后恢复期的各项指标检测提供参考依据。

**2.1 正常对照组和NSCLC术前术后淋巴细胞亚群百分比检测结果** 见表1。与正常对照组相比,NSCLC术前和术后1~3天 $CD_3^+$ T细胞和 $CD_4^+$ T细胞百分含量降低( $P < 0.01$ ),NSCLC术前和术后1~3天 $CD_8^+$ T细胞百分含量均升高( $P < 0.05$ ),NSCLC术前和术后1~3天 $CD_4^+/CD_8^+$ 比值均降低( $P < 0.01$ ),差异均具有统计学意义。

表1 正常对照组和NSCLC术前术后T淋巴细胞亚群百分比检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

项目	正常对照组	NSCLC术前	$t$	NSCLC术后			
				1~3天	$t$	4~7天	$t$
$CD_3^+$ (%)	$66.58 \pm 6.84$	$58.40 \pm 10.27$	5.132	$56.31 \pm 8.00$	7.562	$63.05 \pm 6.50$	2.895
$CD_4^+$ (%)	$39.40 \pm 6.43$	$31.32 \pm 8.65$	5.808	$27.72 \pm 7.55$	9.115	$33.23 \pm 4.13$	6.257
$CD_8^+$ (%)	$24.31 \pm 8.16$	$34.23 \pm 8.00$	-6.726	$33.69 \pm 7.10$	-6.720	$28.10 \pm 8.23$	-2.534
$CD_4^+/CD_8^+$	$1.58 \pm 0.23$	$0.96 \pm 0.23$	14.916	$0.87 \pm 0.31$	14.367	$1.18 \pm 0.38$	7.193

**2.2 正常对照组和NSCLC术前术后淋巴细胞亚群绝对值检测结果** 见表2。NSCLC术后1~3

天 CD<sub>3</sub><sup>+</sup> T 细胞总数低于正常对照组 ( $P < 0.01$ ), NSCLC 术后 4~7 天低于正常对照组 ( $P < 0.05$ ); NSCLC 术前术后组 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞绝对值低于正常

对照组 ( $P < 0.01$ ); NSCLC 术前 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞绝对值高于正常对照组 ( $P < 0.05$ ), 术后 1~3 天则低于正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 差异具有统计学意义。

表 2 正常对照组和 NSCLC 术前术后淋巴细胞亚群绝对值检测结果 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^3 / \mu l$ )

项 目	正常对照组	NSCLC 术前	<i>t</i>	NSCLC 术后			
				1~3 天	<i>t</i>	4~7 天	<i>t</i>
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%)	1.41±0.36	1.14±0.45	1.962	0.60±0.24	7.986	0.94±0.30	2.345
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%)	0.87±0.21	0.57±0.26	5.962	0.28±0.14	9.898	0.49±0.16	6.785
CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)	0.55±0.25	0.61±0.24	-6.132	0.32±0.12	5.342	0.47±0.17	1.912

2.3 正常对照组和 NSCLC 术前术后 Th1 细胞和 Th2 细胞的检测结果 见表 3。与正常对照组相比, NSCLC 术前和术后 Th1 细胞含量均降低 ( $P < 0.01$ ), NSCLC 术前 Th2 细胞含量升高 ( $P <$

0.05), 而 Th1/Th2 比值则在 NSCLC 术前升高 ( $P < 0.01$ ), 差异均具有统计学意义, 并在术后回落到正常水平。

表 3 正常对照组和 NSCLC 术前术后 Th1/Th2 淋巴细胞检测结果

项 目	正常对照组	NSCLC 术前	<i>t</i>	NSCLC 术后			
				1~3 天	<i>t</i>	4~7 天	<i>t</i>
Th1 ( $\times 10 / \mu l$ )	12.52±3.56	6.79±1.34	11.682	8.86±1.52	7.339	7.02±1.27	11.275
Th2 ( $\times 10 / \mu l$ )	2.32±0.82	4.82±0.51	-20.087	3.32±1.81	-3.938	3.18±0.54	-6.830
Th1/Th2	5.36±1.42	1.39±0.84	18.630	2.68±1.71	9.333	2.27±0.16	16.724

3 讨论 NSCLC 约占肺癌总数的 80%, 是最为常见的肺癌<sup>[5]</sup>。癌细胞会产生无肿瘤特异性的免疫抑制因子, 从而对机体免疫细胞产生较为广泛的抑制作用, 然后引起围术期患者的免疫功能急剧下降<sup>[6]</sup>。大量研究表明, 肿瘤的发生发展与人体的免疫功能密切相关。在抗肿瘤的免疫反应中, 细胞免疫功能具有极其重要的作用, 而检测 T 淋巴细胞亚群是目前观察细胞免疫水平的重要方法之一<sup>[3]</sup>。癌症患者免疫功能障碍的主要原因是肿瘤产生或分泌大量的免疫抑制因子, 导致患者免疫功能低下, 癌症患者外周血 T 细胞亚群和自然杀伤细胞活性的变化是反映患者机体细胞免疫功能状态的重要指标<sup>[7,8]</sup>。本研究旨在通过研究 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群的含量及为该类疾病的预防、诊断及治疗提供临床的参考依据。

本实验采用流式细胞分析仪 FCM 根据淋巴细胞表面标志的不同来检测各淋巴细胞亚群, 所测指标的绝对表达量和相对表达量的结果趋势基本一致。CD3 分子表达在人全部 T 细胞上, 是鉴定 T 细胞的重要标记<sup>[9]</sup>。CD4 分子主要分布在 T 细胞的辅助细胞诱导亚群, 协助 Th 细胞识别 APC 细胞表面外来抗原与 MHC II 类抗原的复合物<sup>[10]</sup>。本实验结果表明, NSCLC 术前和术后 1~3 天 CD<sub>3</sub><sup>+</sup> T 细胞和 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞百分含量低于正常对

照组 ( $P < 0.01$ ), 患者体内 T 细胞总数和辅助性 T 细胞数量都下降, 患者免疫力低下, 提示肿瘤影响或者是抑制了机体的免疫力。

CD8 分子分布在抑制性 T 淋巴细胞和杀伤性 T 淋巴细胞表面, 在鉴别 T 细胞亚群中有重要作用<sup>[11]</sup>。本研究表明, NSCLC 术前和术后 1~3 天 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞百分含量均高于正常对照组 ( $P < 0.05$ ), 提示 NSCLC 患者在癌细胞的刺激下产生了大量的杀伤性 T 细胞, 但仍不能清除体内的癌细胞, 可能与这些杀伤性 T 细胞免疫功能缺陷有关, 或者癌细胞通过某种途径抑制了机体的免疫功能。经 NSCLC 患者手术治疗后 1~3 天, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞便开始迅速降低, 4~7 天间又缓慢回升, 但仍低于术前水平。对这些 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞, 从具体类别、免疫功能上还需要进一步确定。

CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 的数值是评价一个人免疫功能是否正常的比值, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比值增高, 表示辅助性 T 细胞高于抑制性 T 细胞, 说明免疫力好, 反之亦然<sup>[12]</sup>。本研究发现, NSCLC 术前和术后 1~3 天 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比值均低于正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 这提示患者免疫力受到抑制。本研究的患者在接受手术治疗后 CD<sub>3</sub><sup>+</sup> T 细胞、CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比值均有不同程度的上升 (表 1, 表 2), 患者的免疫功能也有不同程度的恢复。

CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞亚群(Th 细胞)根据自身所分泌的细胞因子,分为 Th1 和 Th2 亚群,Th1 细胞主要介导细胞免疫反应,Th2 细胞主要调节体液免疫反应<sup>[13]</sup>。本研究显示,NSCLC 患者 Th1 细胞含量降低( $P < 0.01$ ),相对的 Th2 型反应模式处于优势状态,Th1/Th2 平衡失调向 Th2 方向漂移。经过手术治疗后,Th1 细胞含量有所升高 Th2 细胞相对降低,但是仍不能恢复到正常水平。这表明手术治疗后,NSCLC 患者的免疫功能有所增强,但是仍然不能恢复到健康人群的正常水平,这可能与肿瘤细胞相关物质的残留有关,也可能与 NSCLC 患者自身免疫功能低下有关<sup>[14]</sup>。

总之,通过本实验我们发现,NSCLC 患者免疫功能紊乱,表现在 T 细胞总数的降低、辅助性 T 细胞比例降低、细胞免疫低下、体液免疫相对增强等多方面,并且在癌细胞的作用下一些负向作用的 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞增多,细胞毒性 T 细胞虽然数量增多,但不能完全清除体内的癌细胞,经手术治疗后 NSCLC 患者的免疫功能有所恢复,但是仍不能恢复到正常水平。对 T 细胞亚群的监测有助于衡量 NSCLC 患者的治疗、预后及复发,也有利于从机体自身研究肿瘤的发生发展,为肿瘤的免疫治疗提供一定的理论依据。

#### 参考文献:

- [1] Toll BA, Salovey P, O Malley SS, et al. Message framing for smoking cessation: The interaction of risk perceptions and gender[J]. *Nicotine Tob Res*, 2008, 10(1):195-200.
- [2] 袁莉, 杨玉琼, 陈葳. 93 例急性白血病流式细胞术免疫分型的特点分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(2):127-129.  
Yuan L, Yang YC, Chen W. Analysis of immunophenotypic features by flow cytometer in 93 cases with acute leukemia[J]. *J Mod Lab Med*, 2014, 29(2):127-129.
- [3] 钱宏波, 周晓冬, 刘会利, 等. 流行性腮腺炎患者 T 淋巴细胞亚群的检测分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(4):56-58.  
Qian HB, Zhou XD, Liu HL, et al. Significance of detecting T lymphocyte subsets in patients with epidemic parotitis[J]. *J Mod Lab Med*, 2014, 29(4):56-58.
- [4] Heidemann F, Schildt A, Schmid K, et al. Selectins mediate small cell lung cancer systemic metastasis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e923927.
- [5] Nagai M, Oguma H, Arai F, et al. Analysis of initial treatment only by linac-based stereotactic radiosurgery for a metastatic brain tumor from non-small cell lung cancer[J]. *No Shinkei Geka*, 2014, 42(4):327-334.
- [6] 李军, 石殿鹏. 肺癌与 T 淋巴细胞亚群相关性研究[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2015, 8(2):110-112.  
Li J, Shi DP. Correlation between lung cancer and T lymphocyte subsets[J]. *Chin J Lung Dis (Electronic Edition)*, 2015, 8(2):110-112.
- [7] 严健, 原永明, 张舒, 等. CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群在肿瘤患者外周血中检测的临床意义[J]. *检验医学*, 2013, 28(10):901-903.  
Yan J, Yuan YM, Zhang S, et al. Clinical significance of peripheral blood CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> and CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T lymphocyte subset determination in patients with tumor[J]. *Laboratory Medicine*, 2013, 28(10):901-903.
- [8] Yamazaki K, Yano T, Kameyama T, et al. Clinical significance of serum Th1/Th2 cytokines in patients with pulmonary adenocarcinoma[J]. *Surgery*, 2002, 131(1):236-241.
- [9] Thomas W, Tracy S, Jacques-Pierre F, et al. Primary pulmonary T-cell lymphoma presenting as bilateral interstitial infiltrates[J]. *Chest*, 2014, 145(3 suppl):315A.
- [10] Wang F, Xu J, Zhu Q, et al. Downregulation of IFN- $\gamma$  in CD4(+) T cells in lung cancer through hypermethylation: a possible mechanism of tumor-induced immunosuppression[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79064.
- [11] Oda H, Kawayama T, Imaoka H, et al. Interleukin-18 expression, CD8(+) T cells, and eosinophils in lungs of nonsmokers with fatal asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 112(1):23-28, e1.
- [12] Hald SM, Bremnes RM, Al-Shibli K, et al. CD4/CD8 co-expression shows independent prognostic impact in resected non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2013, 80(2):209-215.
- [13] 王卫国, 张夏, 黄传荣, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血淋巴细胞亚群的变化[J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(6):135-137.  
Wang WG, Zhang X, Huang CR, et al. Change of peripheral blood lymphocyte subpopulation in chronic hepatitis B patients[J]. *J Mod Lab Med*, 2013, 28(6):135-137.
- [14] Wang Y, Lin L, Yin C, et al. Oral administration of bovine milk from cows hyperimmunized with intestinal bacterin stimulates lamina propria T lymphocytes to produce Th1-biased cytokines in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4):5458-5471.

收稿日期:2015-04-28

修回日期:2016-05-20