

不同 Lauren 分型晚期胃癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群检测的临床意义

吴芳华, 龚超, 陈魁, 王力群

福建医科大学附属福州市第一医院普外科, 福建 福州 350009

【摘要】 目的 观察不同 Lauren 分型晚期胃癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群的表达情况, 分析免疫状态与不同 Lauren 分型晚期胃癌患者预后的相关性。方法 选取 2014 年 6 月至 2017 年 6 月初诊于我院普外科的 108 例晚期胃癌患者, 采用流式细胞术检测外周血 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、调节性 T 细胞(Treg 细胞)及自然杀伤(NK)细胞水平。根据受试者工作特征曲线(ROC)确定各免疫指标的最佳的截点值, 分析免疫相关指标与不同 Lauren 分型晚期胃癌患者预后的相关性。结果 108 例晚期胃癌患者中, 肠型 43 例(39.81%)、弥漫型 65 例(60.19%)。ROC 曲线分析显示, CD4⁺/CD8⁺比值、Treg 细胞和 NK 细胞含量的最佳截点值分别为 1.39、7.8%和 19.9%。CD4⁺/CD8⁺比值及 Treg 细胞含量在不同 Lauren 分型间具有统计学差异 (均 $P < 0.05$), 而 NK 细胞含量在不同 Lauren 分型间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。外周血 CD4⁺/CD8⁺比值、Treg 细胞含量与弥漫型晚期胃癌患者 OS 相关 (均 $P < 0.05$), 且 Treg 细胞含量为弥漫型晚期胃癌患者 OS 的独立预后因素。而 CD4⁺/CD8⁺比值、Treg 细胞含量与肠型晚期胃癌患者 OS 无关 ($P > 0.05$)。NK 细胞含量与以上 2 种 Lauren 分型晚期胃癌患者的 OS 均并无明显相关性 ($P > 0.05$)。结论 检测外周血 T 淋巴细胞亚群对了解不同 Lauren 分型晚期胃癌患者免疫功能状态有一定意义, 外周血 Treg 细胞含量可有效预测弥漫型晚期胃癌者的预后。

【关键词】 晚期胃癌; 免疫细胞; Lauren 分型; 预后

Clinical Significance of Peripheral Blood T Lymphocyte Subsets in Stage IV Gastric Cancer with Different Lauren Classification

WU Fang-hua, GONG Chao, CHEN Kui, WANG Li-qun

Department of General Surgery, Fujian Medical University Affiliated Fuzhou First Hospital, Fuzhou 350009, China

【Abstract】 **Objective** To observe the expression of T lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with stage IV gastric cancer in different Lauren classification, and to analyze the correlation between immune status and prognosis of patients with stage IV gastric cancer in different Lauren classification. **Methods** 108 patients with stage IV gastric cancer who were diagnosed in general surgery at our hospital from June 2014 to June 2017 were selected. Peripheral blood T lymphocyte subsets CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, regulatory T cells (Treg cells) and natural killer (NK) cells were detected by flow cytometry. The optimal cut-off value of each immune index were determined according to the receiver operating characteristic curve (ROC), and the correlation between the immune-related index and the prognosis of patients with stage IV gastric cancer in different Lauren classification were analyzed. **Results** Of 108 patients with stage IV gastric cancer, 43 (39.81%) and 65 (60.19%) presented intestinal type and diffuse type gastric cancer, respectively. ROC curve analysis showed that the optimal cut-off values for CD4⁺/CD8⁺ ratio, Treg cells and NK cell content were 1.39, 7.8% and 19.9%, respectively. The CD4⁺/CD8⁺ ratio and Treg cell content were statistically different between different Lauren classifications ($P < 0.05$), but there was no significant difference in NK cell content between different Lauren classifications ($P > 0.05$). Peripheral blood CD4⁺/CD8⁺ ratio

作者简介: 吴芳华, 住院医师, E-mail: 466167854@qq.com

通讯作者: 王力群, 副主任医师, E-mail: 2993844537@qq.com

and Treg cell content were associated with OS in patients with diffuse stageIV gastric cancer (both $P < 0.05$), and Treg cells were independent prognostic factors for OS in patients with diffuse stageIV gastric cancer. The ratio of $CD4^+/CD8^+$ and Treg cells were not associated with OS in patients with stageIV gastric cancer ($P > 0.05$). There were no significant correlation between NK cell content and OS of the above two Lauren type patients with stageIV gastric cancer ($P > 0.05$). **Conclusion** Detection of peripheral blood T lymphocyte subsets has a certain significance for understanding the immune function of patients with stageIV gastric cancer in different Lauren classification, and the peripheral blood Treg cells can effectively predict the prognosis of patients with diffuse stageIV gastric cancer.

【Key words】 Stage IV gastric cancer; Immune cells; Lauren type; Prognosis

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,我国胃癌的早诊率低,大多数患者在确诊时已处于晚期,导致死亡率较高^[1]。虽然当前临床诊疗技术不断提高,但晚期胃癌患者总体疗效仍欠佳,中位生存时间多不超过1年,预后极差^[2]。胃癌是具有显著异质性的恶性肿瘤,Lauren分型在一定程度上反映了胃癌的组织学起源与生物学行为,与患者的预后有一定的相关性^[3]。肿瘤的发生发展与机体免疫功能密切相关,肿瘤患者常合并有免疫抑制或缺损,机体免疫功能低下可促进肿瘤进展,影响预后^[4]。外周血T淋巴细胞亚群 $CD4^+/CD8^+$ 、Treg细胞和NK细胞是反应肿瘤患者免疫功能状态的常用指标,多项研究显示,在乳腺癌、胃癌、肺癌等肿瘤患者中均存在免疫功能异常,其细胞含量的表达与动态变化对了解肿瘤患者免疫功能、评估临床疗效及判断预后具有重要应用价值^[5-8]。本研究采用流式细胞术(FCM)分析免疫指标与不同Lauren分型晚期胃癌患者预后的相关性,旨在了解外周血T淋巴细胞亚群含量在晚期胃癌预后中发挥的作用,以期为今后开展的肿瘤免疫治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 研究对象为2014年1月至2016年12月间我院普外科收治的晚期胃癌患者。共有108例晚期胃癌患者入组,其中男性67例,女性41例;平均(52.1±13.4)岁,年龄分布于28~75岁;肿瘤位置:胃底贲门部29例、胃体35例、胃窦部44例;肿瘤大小: <4 cm 33例, ≥ 4 cm 75例;组织学类型:分化型24例、未分化型84例;转移器官数目: ≤ 1 个28例, >1 个80例;腹水情况:有21例,无87例。入组标准:①均经胃镜病理活检确诊,影像学证实临床分期为晚期,无手术指证;②Lauren分型为肠型和弥漫型患者;③初治患者,

前期未接受过放、化疗等肿瘤相关治疗;④有完整的临床病理资料及随访资料。根据HE染色判断Lauren分型,其中肠型43例,弥漫型65例。本研究经过医院伦理委员会批准,入组前均获得患者及家属知情同意。

1.2 检测方法 荧光标记单克隆抗体、流式细胞仪(FACS Canto II型,美国BD公司)及其配套的数据处理系统均全套购自美国Becton Dickinson公司。外周血T淋巴细胞亚群检测:取空腹外周静脉血2 mL放入EDTA抗凝管,PBS稀释至4 mL,Ficoll分离淋巴细胞,PBS洗涤2次,吸取100 μ L细胞悬液,加10 μ L相应单克隆抗体于室温避光孵育15 min后再加0.5 mL PBS重悬,采用流式细胞仪测定。以 $CD3^+ CD4^+$ 代表 $CD4^+$ T细胞, $CD3^+ CD8^+$ 代表 $CD8^+$ T细胞, $CD4^+ CD25^+ CD127^-$ 代表Treg细胞, $CD45^+ CD3^-(CD16^+/CD56^+)$ 代表NK细胞。

1.3 Lauren分型标准 本研究根据Lauren分型将晚期胃癌患者分为肠型和弥漫型两组,所有胃镜活检标本均经甲醛固定,石蜡包埋,对病理切片进行H-E染色。根据Lauren分型标准^[3]为:肠型胃癌由大量杯状细胞及腺样结构构成,以高中分化腺体为主,部分可在浸润前缘出现低分化腺体结构;弥漫型胃癌表现为正常腺体结构消失,胃壁内散在分布癌细胞,部分可有少量低分化腺体成分:黏液腺癌若背景图像以腺体形成为主伴黏液湖形成,则为肠型胃癌范畴;若以印戒细胞为主伴大量黏液湖形成,则属于弥漫型胃癌范畴。本研究未纳入混合型及未分类型胃癌。

1.4 随访 本研究的随访方式主要以住院、门诊及电话方式等进行,除依据放化疗方案定期住院接受检查及放化疗外,其他院外时间至少每个月随访1次,根据患者肿瘤进展程度等病情适当增加随访次数。以患者肿瘤相关性死亡为研究终点,

随访截止日期为2018年6月30日,108例晚期胃癌患者全部获得随访,具有OS的完全数据。随访时间4~23个月,中位随访时间11个月。

1.5 统计学分析 采用SPSS 20.0和Medcalc 15.2.2软件进行统计学分析。通过受试者工作特征(ROC)曲线法确定各免疫指标的最佳截点值。采用 χ^2 检验进行组间率(%)的比较及临床病理特征的分析;采用Kaplan-Meier法评估患者的生存率,绘制生存曲线;组间OS的差异性比较采用Log-rank检验;预后的多因素分析采用Cox比例风险回归模型。 $P<0.05$ 时差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各免疫指标最佳截点值的确定 108例晚期胃癌患者中,CD4+/CD8+比值的中位值为1.16(0.52~1.94),Treg细胞和NK细胞的中位值分别为9.4(6.43~19.64)%和17.3(7.52~23.78)%。以患者的OS作为终点,绘制ROC曲线(图1)。ROC曲线分析

显示,CD4+/CD8+比值、Treg细胞和NK细胞含量的最佳截点值分别为1.39、7.8%和19.9%。见表1

2.2 不同Lauren分型晚期胃癌患者外周血T淋巴细胞亚群比较 在108例晚期胃癌患者中,肠型43例(39.81%)、弥漫型65(60.19%)。对CD4+/CD8+比值、Treg细胞及NK细胞含量3项免疫相关指标进行比较,发现不同Lauren分型患者中淋巴细胞亚群的表达情况处于不同水平,CD4+/CD8+比值及Treg细胞含量在不同Lauren分型间具有统计学差异(均 $P<0.05$),而NK细胞含量在不同Lauren分型间的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2

2.3 外周血CD4+/CD8+比值、Treg细胞及NK细胞含量与不同Lauren分型晚期胃癌患者OS的关系 肠型晚期胃癌患者的中位OS为9个月,弥漫型晚期胃癌患者的中位OS为6个月,两组OS比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.905, P=0.115$)。采用Kaplan-Meier法比较不同Lauren分型晚期胃癌患

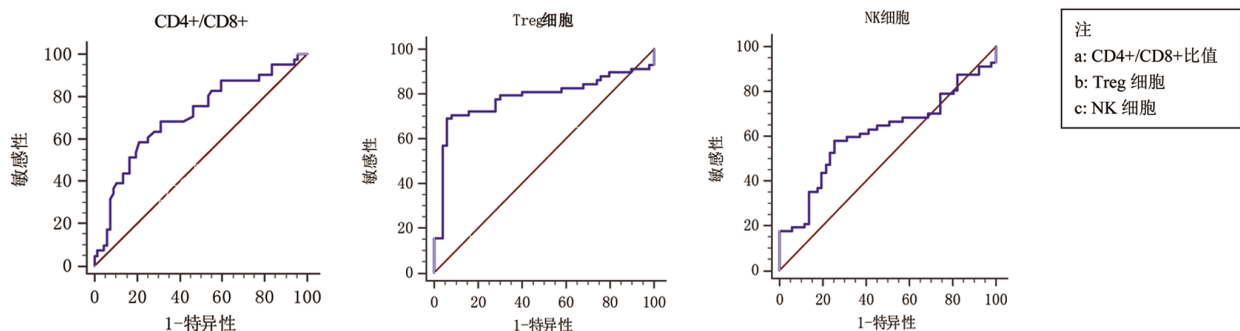


图1 免疫指标与OS的ROC曲线

表1 各免疫指标的最佳截点值

免疫指标	截点值	Youden 指数	敏感度	特异度	曲线下面积(AUC)	95%CI	P 值
CD4+/CD8+比值	1.39	0.3941	60.00	79.41	0.724	0.630~0.806	<0.001
Treg 细胞(%)	7.8	0.6297	68.97	94.00	0.783	0.693~0.856	<0.001
NK 细胞(%)	19.9	0.3393	58.93	75.00	0.622	0.523~0.713	0.0278

表2 不同Lauren分型晚期胃癌患者外周血T淋巴细胞亚群比较

T淋巴细胞亚群	例数	肠型(n=43)	弥漫型(n=65)	χ^2 值	P 值
CD4+/CD8+比值				4.923	0.027
升高组	30	17(56.67)	13(43.33)		
降低组	78	26(33.33)	52(66.67)		
Treg 细胞(%)				4.525	0.033
升高组	73	24(32.88)	49(67.12)		
降低组	35	19(54.29)	16(45.71)		
NK 细胞(%)				0.631	0.427
升高组	33	15(45.45)	18(54.55)		
降低组	75	28(37.33)	47(62.67)		

者外周血 CD4⁺/CD8⁺比值升高组与降低组、Treg 细胞及 NK 细胞含量升高组与降低组的 OS, 结果显示:弥漫型晚期胃癌患者中 CD4⁺/CD8⁺比值升高组及 Treg 细胞含量降低组的中位 OS 分别为 11 个月和 7 个月, 优于 CD4⁺/CD8⁺比值降低组及 Treg 细胞含量升高组的 6 个月和 5 个月, 两组 OS 比较差异均具有统计学意义 ($\chi^2=8.506, P=0.004$ 和 $\chi^2=13.45, P<0.001$, 图 2b、3b); 而在肠型晚期胃癌患者中, CD4⁺/CD8⁺比值、Treg 细胞含量的高低对 OS 的差异均无统计学意义 ($\chi^2=2.382, P=0.123$ 和 $\chi^2=1.948, P=0.163$, 图 2a、3a)。NK 细胞含量的高低对肠型和弥漫型晚期胃癌患者 OS 的差异均无统计学意义 ($\chi^2=2.203, P=0.138$ 和 $\chi^2=3.442, P=0.064$,

图 4a,b)。

2.4 弥漫型晚期胃癌患者 OS 的单因素及多因素分析 单因素分析显示, 影响弥漫型晚期胃癌患者 OS 的因素包括年龄、转移器官数目、腹水、CD4⁺/CD8⁺比值以及 Treg 细胞含量(均 $P<0.05$)。Cox 多因素分析显示, 只有转移器官数目和 Treg 细胞含量是影响弥漫型晚期胃癌患者 OS 的独立预后因素 ($P<0.001$ 和 $P=0.011$)。见表 3

3 讨论

Lauren 分型主要分为肠型及弥漫型两种^[3], 是胃癌的主要分型方法之一, 对于了解胃癌的组织学起源、发病机制、流行病学特点、生物学行为

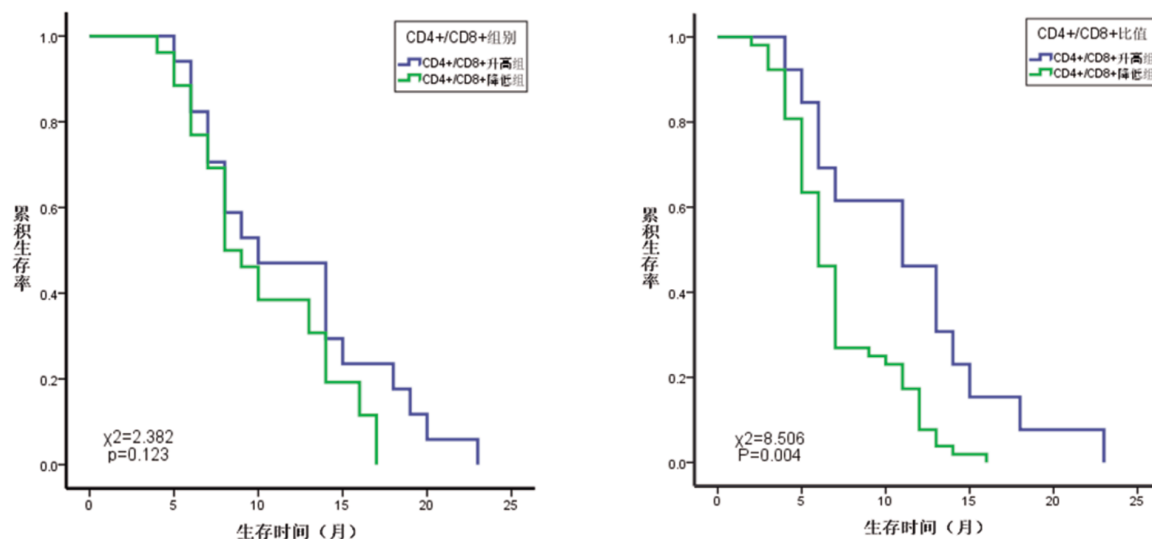


图 2 CD4⁺/CD8⁺比值与晚期胃癌患者 OS 的 K-M 曲线图

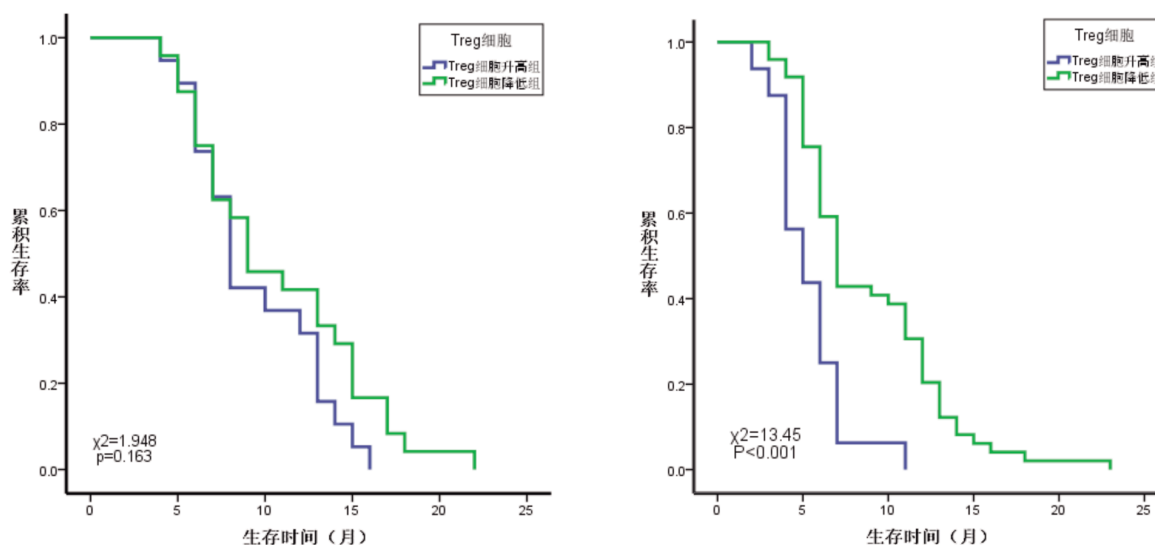


图 3 Treg 细胞含量与晚期胃癌患者 OS 的 K-M 曲线图

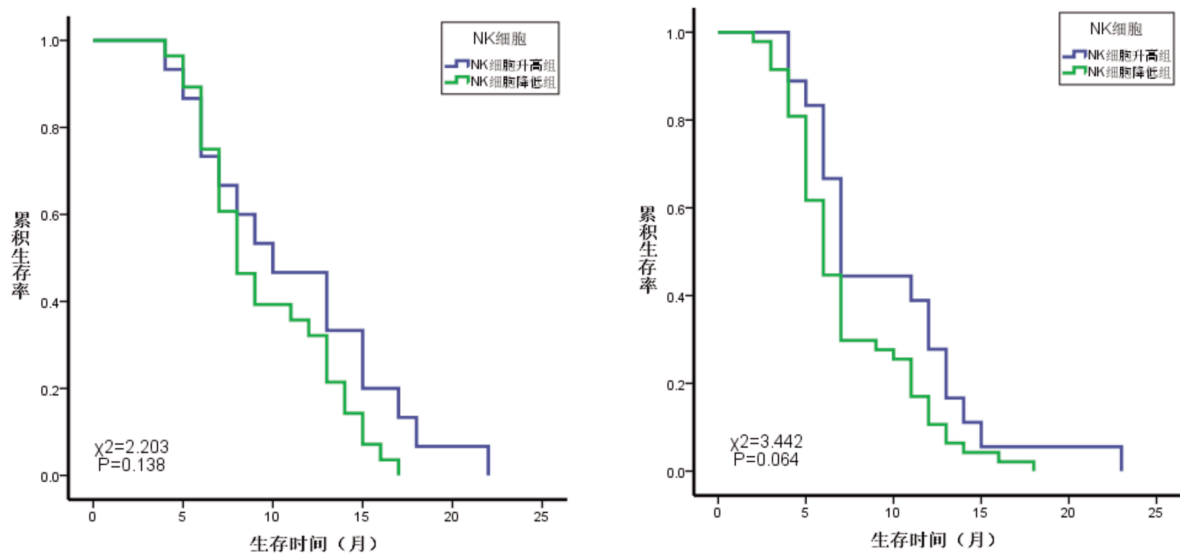


图4 NK细胞含量与晚期胃癌患者OS的K-M曲线图

表3 影响弥漫型晚期胃癌患者OS的单因素和多因素分析

参数	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄 (<65岁 vs ≥65岁)	1.589 (1.269~2.513)	0.026	0.965 (0.427~2.184)	0.933
腹水 (有 vs 无)	0.507 (0.273~0.942)	0.032	1.009 (0.448~0.27)2	0.984
转移器官数目 (≤1个 vs >1个)	3.619 (2.015~5.842)	<0.001	2.778 (1.379~4.741)	<0.001
CD4+/CD8+比值 (≤7.8% vs >7.8%)	2.403 (1.220~4.736)	0.011	2.419 (0.935~6.256)	0.069
Treg 细胞含量 (≤1.39 vs >1.39)	0.371 (0.202~0.681)	0.001	2.400 (1.220~4.720)	0.011
NK 细胞含量 (≤19.9% vs >19.9%)	1.599 (0.913~2.800)	0.100		

及预后等至关重要。研究显示,两者在临床病理及预后等方面具有差异性,肠型胃癌好发于中老年男性,以胃上1/3区多见,病理分期偏早期,分化程度较好,而弥漫型胃癌高发于年轻女性,好发于胃下1/3区,较早出现浸润转移,分期偏晚,预后明显差于肠型胃癌^[9]。本研究结果显示,肠型晚期胃癌患者的OS优于弥漫型患者,两组差异有统计学意义($P=0.015$),再次验证了弥漫型胃癌患者预后较差。

恶性肿瘤的发生发展与肿瘤宿主的免疫缺陷或抑制密切相关,由T淋巴细胞介导的细胞免疫是肿瘤免疫的重要组成部分,它是基于不同免疫功能的T淋巴细胞亚群来发挥免疫调节作用的^[10],正常情况下,各T淋巴细胞亚群保持在一定范围内,以维护机体免疫功能的稳定^[11]。而在肿瘤状态下,宿主免疫失衡导致细胞免疫功能紊乱,具体表现为包括T细胞、Treg细胞和NK细胞在内的T淋巴细胞亚群含量发生改变^[12]。Ablimit等^[13]研究认为癌症患者免疫功能状态有助于治疗策略

的制定及预后的评估。本研究通过流式细胞仪检测晚期胃癌患者外周血T淋巴细胞亚群,进而对晚期胃癌患者的免疫功能状态进行评估,重点探讨CD4+/CD8+比值、Treg细胞和NK细胞含量与不同Lauren分型晚期胃癌患者OS的相关性。

CD4+/CD8+比值能反映宿主的免疫监视功能。肿瘤细胞能分泌免疫抑制因子,抑制淋巴细胞增殖分化,诱导CD8+淋巴细胞反应性增多,CD4+淋巴细胞生成减少,引起CD4+/CD8+比值下降甚至倒置。Aizawa等^[14]研究显示,胃癌患者外周血CD3+T、CD4+T淋巴细胞含量及CD4+/CD8+比值存在失调情况,而王展梅等^[15]认为化疗等肿瘤相关治疗可改变患者T淋巴细胞亚群失调状态,通过检测外周血T淋巴细胞亚群CD3+、CD4+、CD4+/CD8+有助于胃癌病情及预后的评估。而本研究证实CD4+/CD8+比值在不同Lauren分型晚期胃癌中的表达水平不同,CD4+/CD8+比值降低在弥漫型晚期胃癌患者中所占的比例高于肠型的患者,且在弥漫型胃癌中CD4+/CD8+高比值组患者的预后显著优于

低比值组,提示 CD4⁺/CD8⁺比值更能反映弥漫型胃癌患者的免疫功能状态,CD4⁺/CD8⁺比值减低,弥漫型胃癌患者免疫缺陷更加严重,预后更差。

CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞(regulatory T lymphocyte, Treg)属于免疫调节细胞,具有抑制性免疫调节作用。生理状态下主要维持免疫平衡,而在肿瘤病理状态下能抑制免疫效应细胞的功能,加剧肿瘤免疫耐受,降低免疫监视,是促进肿瘤免疫逃逸的关键因素,其升高水平与肿瘤病情及预后显著相关^[16]。研究显示^[17],抑制 Treg 细胞水平及功能可能在介导机体肿瘤免疫耐受中发挥重要作用,是当今肿瘤免疫治疗的新策略。有研究表明^[18],在多种恶性肿瘤患者外周血及肿瘤微环境中检测到 Treg 细胞含量异常升高,且升高程度与肿瘤分期及预后呈负性相关。而在胃癌的免疫研究中,周蕾等^[19]研究显示,中晚期胃癌 Treg 升高的患者 OS 为 9.6 个月,Treg 降低的患者 OS 为 10.3 个月,Treg 升高者预后不良。本研究结果表明 Treg 细胞含量在不同 Lauren 分型晚期胃癌患者中的表达情况不同,且在弥漫型晚期胃癌中 Treg 细胞含量降低组患者的预后显著优于 Treg 细胞含量升高组,且多因素分析显示 Treg 细胞含量为影响弥漫型晚期胃癌患者预后的独立危险因素。提示 Treg 细胞含量的高低与肿瘤的组织起源及生物学行为等因素相关,弥漫型胃癌患者中,高 Treg 细胞含量的患者免疫抑制程度更重,肿瘤免疫逃逸更加活跃,预后更差。

NK 细胞在机体免疫监视和抑制癌细胞扩散方面发挥着重要的作用。NK 细胞能通过 ADCC 介导的特异性抗肿瘤效应,分泌细胞毒因子,杀伤浸润转移的癌细胞^[20]。NK 细胞含量降低常提示机体免疫功能下降,与肿瘤的发生发展及浸润转移密切相关^[21]。本研究中,虽然 NK 细胞在弥漫型和肠型晚期胃癌患者 OS 中的差异均未见明显统计学意义,考虑可能的原因:首先,本研究对象均为晚期胃癌患者,肿瘤分期晚,机体免疫功能均十分低下,NK 细胞的活性被极度抑制,而反应机体免疫状态的能力被 Treg 细胞等更具敏感性的免疫标志物取代;其次,本研究中 NK 细胞的最佳截点值是通过 ROC 曲线分析得出的,截点值的划分可能会对研究结果产生影响。但是 NK 细胞含量升高组弥漫型和肠型患者的中位 OS 分别为 7 个月和 10 个月,均优于 NK 细胞含量降低组的 6 个月和 8

个月,提示 NK 细胞含量升高的患者有预后较好的趋势。

总之,本研究进一步证实了胃癌患者存在不同程度的免疫功能失调或低下,外周血 T 淋巴细胞亚群水平的检测对了解不同 Lauren 分型晚期胃癌患者机体细胞免疫功能状态有一定的意义,尤其是 Treg 细胞含量的测定对判断晚期胃癌的进展程度及预后评估具有重要的临床参考价值,同时可以为晚期胃癌患者制定更为合理的个体化治疗方案提供免疫学依据。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 25(1):1-10.
- [2] Bray F, Soerjomataram I. The changing global burden of cancer: transitions in human development and implications for cancer prevention and control. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. Cancer: disease control priorities, vol. 3. Third Edition ed. Washington (DC); 2015.
- [3] Chen Y C, Fang W L, Wang R F, et al. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer [J]. Pathol Oncol Res. 2016, 22(1): 197-202.
- [4] Falci C, Gianesin K, Sergi G, et al. Immune senescence and cancer in elderly patients: results from an exploratory study[J]. Exp Gerontol. 2013, 48(12): 1436-1442.
- [5] Bastian Höchst, Diehl L. Antigen shedding into the circulation contributes to tumor immune escape [J]. Oncoimmunology. 2012, 1(9): 1620-1622.
- [6] Wang W J, Tao Z, Gu W, et al. Variation of blood T lymphocyte subgroups in patients with non-small cell lung cancer.[J]. Asian Pac J Cancer Prev. 14(8):4671-4673.
- [7] Hu J L, Yang Z, Tang J R, et al. Effects of Gastric Cancer Cells on the Differentiation of Treg Cells [J]. Asian Pac J Cancer Prev. 2013, 14(8):4607-4610.
- [8] Pilonis K A, Aryankalayil J, Babb J S, et al. Invariant natural killer T cells regulate anti-tumor immunity by controlling the population of dendritic cells in tumor and draining lymph nodes [J]. J Immunother Cancer. 2014, 2(1):37.
- [9] Kim Y, Ejaz A, Spolverato G, et al. Conditional survival after surgical resection of gastric cancer: a multi-institutional analysis of the us gastric cancer collaborative [J]. Ann Surg Oncol. 2015, 22(2): 557-564.
- [10] Bourges D, Chevalere C, Wang C, et al. Differential expression of adhesion molecules and chemokines between nasal and small intestinal mucosae: implications for T- and sIgA + B-lymphocyte recruitment [J]. J Insect Sci, 2010, 122 (4):551-561.
- [11] Tabaries S, Ouellet V, Hsu B E, et al. Granulocytic immune infiltrates are essential for the efficient formation of breast

- cancer liver metastases [J]. *Breast Cancer Res.* 2015, 17(1): 45-54.
- [12] Liu G, Ren H, Sun X J, et al. Distribution of natural killer cells and T-lymphocyte subsets in peripheral blood, gallbladder cancer and surrounding tissue [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007, 6(1): 81-86.
- [13] Ablimit A, Kuhnel H, Strasser A, et al. Abnormal Sarda syndrome: long-term consequences of emotional and physical stress on endocrine and immune activities in an animal model [J]. *Chin J Integr Med.* 2013, 19(8): 603-609.
- [14] Aizawa M, Gotohda N, Takahashi S, et al. Predictive value of baseline neutrophil/lymphocyte ratio for T4 disease in wall-penetrating gastric cancer [J]. *World J Surg.* 2011, 35(12): 2717-2722.
- [15] 王展梅, 曹芳丽, 曲琳莉, 等. 外周血 T 淋巴细胞亚群检测在胃癌病情监测及预后评价中的意义[J]. *癌症进展.* 2016, 14(4): 369-371, 374.
- [16] Li F, Guo Z, Lizée G, et al. Clinical prognostic value of CD4+CD25+FOXP3+regulatory T cells in peripheral blood of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B hepatocellular carcinoma patients [J]. *Clin Chem & Lab Med.* 2014, 52(9): 1357-1365.
- [17] Hatzioannou A, Alissafi T, Verginis P. Myeloid-derived suppressor cells and T regulatory cells in tumors: unraveling the dark side of the force [J]. *J Leukoc Biol.* 2017, 102(2): 407-421.
- [18] Whiteside T L. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? [J]. *Semin Cancer Biol.* 2012, 22(4): 327-334.
- [19] 周蕾, 姜妮, 王小利, 等. 中晚期胃癌患者外周血 T 细胞亚群检测的临床意义[J]. *中国肿瘤临床.* 2017, 44(5): 224-227.
- [20] Kovalenko E I, Streltsova M A. Adaptive features of natural killer cells, lymphocytes of innate immunity [J]. *Russ J Bioorg Chem.* 2016, 42(6):590-605.
- [21] Siddiquey M N A, Nakagawa H, Iwata S, et al. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T cell and natural killer cell lymphoma [J]. *Cancer Sci.* 2014, 105(6):713-722.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

更正声明

由于通讯作者疏忽,未能发现文字错误,导致第一作者中文名字有误,现特此说明:刊登在《消化肿瘤杂志(电子版)》2019年第11卷第2期题为《血清LDH, CA19-9, CRP联合检测与胰腺癌预后的相关性分析》一文第一作者正确名字为刘佳栋(原稿为刘家栋),特此声明。