

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.04.042

TKI 治疗晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的变化及意义

万 鹏¹ 李 晶¹ 姜 北¹ 巩 平^{2△} 黄 伟²

(1 石河子大学医学院 新疆 石河子 832000; 2 石河子大学医学院第一附属医院 新疆 石河子 832000)

摘要 目的: 通过观察晚期非小细胞肺癌患者 TKI 治疗前后外周血 IgG、IgM、IgA、C3、C4、C- 反应蛋白及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞的表达变化,探讨 TKI 治疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响及意义。**方法:** 检测 TKI 组 30 例非小细胞肺癌患者 TKI 治疗前、治疗一个月后外周血 IgG、IgM、IgA、C3、C4、C- 反应蛋白及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞表达水平,分析表达变化及与疗效的关系。30 例非小细胞肺癌患者作为对照组。**结果:** 治疗前,TKI 组与对照组 IgG、IgM、IgA、C3、C4、C- 反应蛋白水平基本正常,但 CD4⁺ 细胞数量减低、CD4⁺/CD8⁺ 比值较低、CD8⁺ 细胞数量增高,两组相比 IgG、IgM、IgA、C3、C4、C- 反应蛋白、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 差异均无统计学意义 ($P>0.05$);TKI 治疗一个月后,TKI 组与对照组 IgG、IgM、IgA、C3、C4、C- 反应蛋白水平无明显变化,而 CD4⁺ 细胞数量增多、CD4⁺/CD8⁺ 较前增高,CD8⁺ 细胞数量较前减低,两组相比 CD3⁺、IgG、IgM、IgA、C3、C4、C- 反应蛋白差异无统计学意义 ($P>0.05$),而 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺ 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。**结论:** TKI 治疗后,晚期非小细胞肺癌患者细胞免疫功能得到改善,体现在 CD4⁺、CD8⁺ 细胞数量的变化上,且 TKI 治疗的疗效可通过比较外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺ 细胞表达变化体现。

关键词: TKI 治疗;晚期非小细胞肺癌;免疫功能

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)04-768-04

TKI Treatment Changes and Significance in Immune Function in Patients with Non-small Cell Lung Cancer

WAN Peng¹, LI Jing¹, JIANG Bei¹, GONG Ping^{2△}, HUANG Wei²

(1 Medicine School of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, 832000, China;

2 First Affiliated Hospital of Medicine School of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, 832000, China)

ABSTRACT Objective: Through the observation of advanced non-small cell lung cancer patients TKI before and after treatment in peripheral blood IgG, IgM, IgA, C3, C4, C-reaction protein and CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ cell expression changes, we discuss TKI treatment for advanced non-small cell lung cancer on the immune function of influence and significance. **Method:** 30 cases of non-small cell lung cancer patients were selected and their following factors were detected before treatment and after one month of therapy by hydrochloric acid erlotinib (TKI), peripheral IgG, IgM, IgA, C3, C4, C-reaction protein and CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ cells express level, analyzes its expression changes and the relationship between changes and the therapy efficacy. 30 patients in non-small cell lung cancer patients were as control group. **Results:** Before treatment, TKI group and control group IgG, IgM, IgA, C3, C4, C - reaction protein level essentially normal, but the number of CD4⁺ cells reduced, CD4⁺/CD8⁺ ratio was low, CD8⁺ cells quantity increased, compared two groups, IgG, IgM, IgA, C3, C4, C-reaction protein, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ differences were no statistical significance ($P>0.05$); TKI treatment after a month, TKI group and control group IgG, IgM, IgA, C3, C4, C - reaction protein level had no obvious change, but the number CD4⁺ cells increased, CD4⁺/CD8⁺ ratio is previously high, the CD8⁺ cells quantity is reduced, compared two groups, CD3⁺, IgG, IgM, IgA, C3, C4, C - reaction protein difference were not statistically significant ($P>0.05$), but CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD8⁺ difference have statistical significance ($P<0.01$). **Conclusion:** After TKI treatment, advanced non-small cell lung cancer patients with cell immune function has been improved with the changes of the CD4⁺ and CD8⁺ cells, and TKI treatment efficacy can be relatively peripheral blood CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD8⁺ cells expression changes reflected.

Key words: TKI therapy; Non-small cell lung cancer; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)04-768-04

前言

作者简介: 万鹏(1986-),男,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤化疗与生物免疫治疗

△通讯作者: 巩平(1964-),电话: 0993-2812389,

E-mail: pingtengxiang@qq.com

(收稿日期: 2013-05-05 接受日期: 2013-05-25)

肺癌是目前临床上发病率和病死率最高的肿瘤之一,由于早期缺乏症状,85%确诊时都已是中晚期,而晚期肺癌已丧失手术和根治性放疗的机会,一般以化疗为主^[1]。但化疗致骨髓抑制、胃肠道反应、脱发、心脏毒性等不良反应多且较严重。随着当代医学模式逐渐转变,如何在保证治疗效果的前提下,改善患者生活质量,已日益被人们所重视^[2]。

近年来,随着分子生物学水平的不断提高,产生了一些针

对分子靶点的特异性抗肿瘤靶向药物。尤以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的分子靶向治疗日渐突出,EGFR 属于受体酪氨酸激酶,调控细胞的生长、分化、血管生成及凋亡,其信号通路与非小细胞肺癌的生长、侵袭及转移密切相关^[3],这类靶向药物被称为酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinases inhibitors,TKI),其中以盐酸厄洛替尼为代表。近年研究发现,盐酸厄洛替尼具有缓解症状、改善生活质量、延长生存期等作用^[4-6]。本实验给晚期非小细胞肺癌患者 TKI 治疗一月,观察晚期非小细胞肺癌患者 TKT 治疗前后外周血 IgG、IgM、IgA、C3、C4、C- 反应蛋白及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的变化,分析 TKI 对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响及意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2011 年 12 月 -2012 年 9 月石河子大学医学院第一附属医院肿瘤科收治并经病理学确诊的非小细胞肺癌患者 30 例(TKI 组),男 21 例,女 9 例,年龄 47-79 岁,临床分期为 III-IV 期,体力状况评分 ≤ 2 分,为初治(表皮生长因子受体 19 或 21 因子突变阳性)或化疗失败的非小细胞肺癌患者,并接受盐酸厄洛替尼靶向治疗一个月。30 例非小细胞肺癌患者作为对照组,男 20 例,女 10 例,年龄 45-75 岁,除不接受盐酸厄洛替尼靶向治疗外,其他同治疗组。两组患者年龄、性别、治疗前体力状况评分、体重、分期差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)。

1.2 靶向治疗方法

TKI 组给予盐酸厄洛替尼 150mg 每日一次口服,治疗前及治疗一个月后进行影像学检查。临床疗效评价采用 RECIST 标准:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以(CR+ PR)%计算有效率,以(CR+ PR+SD)%计算临床获益率。

1.3 外周血 T 细胞亚群的检测

采集 TKI 组治疗前 1 天清晨外周血 3 mL,治疗 1 个月后 1 天清晨外周血 3 mL,对照组相同时间采集外周血。在专用试管内加入抗人 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 单克隆荧光抗体 10 μ L,各试管中分别加入 100 μ L 受试者新鲜抗凝全血,充分混匀,室温放置 20-30 min,加入固定剂 50 μ L,室温放置 10 min,加入免红细胞裂解液 2 mL,室温裂解红细胞 10 min,待充分裂解后,上流式细胞仪检测。

1.4 外周血 IgG、IgM、IgA、C3、C4、C- 反应蛋白的检测

采集治疗组治疗前 1 天清晨外周血 3 mL,治疗 1 个月后 1 天清晨外周血 3 mL;对照组相同时间采集外周血 3 mL;采用琼脂单相免疫扩散法进行测定。

1.5 毒副反应观察

记录 TKI 组治疗过程中患者出现的毒副反应,具体有:皮疹、腹泻、皮肤干燥、指甲改变、脱皮、肝功异常等,毒副作用评价以美国国立癌症研究所通用毒性标准分级^[7]。

1.6 统计学方法

数据采用 SPSS17.0 统计软件包进行统计分析,两样本之间均数比较用 t 检验。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

表 1 治疗前 TKI 组与对照组外周血免疫六项比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of six items of peripheral blood immune between The TKI group and the control group before treatment($\bar{x} \pm s$)

Grouping	n	IgG	IgA	IgM	C3	C4	CRP
TKI group	30	18.69 $\pm$ 5.55	3.67 $\pm$ 0.77	2.48 $\pm$ 0.52	1.35 $\pm$ 0.23	0.33 $\pm$ 0.09	8.97 $\pm$ 1.91
Control group	30	18.72 $\pm$ 5.87	3.64 $\pm$ 0.83	2.46 $\pm$ 0.51	1.33 $\pm$ 0.24	0.32 $\pm$ 0.10	9.06 $\pm$ 2.21
P value		0.915	0.813	0.937	0.760	0.241	0.580

注:P > 0.05 治疗前 TKI 组与对照组外周血免疫六项差异无统计学意义。

Note: P > 0.05 the treatment before TKI group and the control group, peripheral blood immune six showed no significant difference.

表 2 治疗前 TKI 组与对照组外周血 T 淋巴细胞比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of peripheral blood T lymphocytes between The TKI group and the control group before treatment($\bar{x} \pm s$)

Grouping	n	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
TKI group	30	59.01 $\pm$ 7.33	18.62 $\pm$ 4.14	35.88 $\pm$ 6.00	0.53 $\pm$ 0.14
Control group	30	58.69 $\pm$ 7.17	19.30 $\pm$ 4.43	36.10 $\pm$ 5.49	0.54 $\pm$ 0.15
P value		0.862	0.546	0.884	0.693

注:P > 0.05 治疗前 TKI 组与对照组外周血 T 淋巴细胞差异无统计学意义。

Note: P > 0.05 the treatment before TKI group and the control group, peripheral blood T lymphocytes difference was not statistically significant.

2 结果

2.1 治疗前 TKI 组与对照组外周血免疫六项、T 淋巴细胞比较见表 1、表 2

2.2 治疗后 TKI 组和对照组外周血免疫六项、T 淋巴细胞比较见表 3、表 4

2.3 临床疗效与 T 淋巴细胞亚群的关系

经过盐酸厄洛替尼治疗后,TKI 组临床获益 20 例(6 例部分缓解,14 例稳定)、10 例进展,临床获益的 20 例中有 17 例 CD4⁺ 细胞数量增多,18 例 CD8⁺ 细胞数量减少,18 例 CD4⁺/CD8⁺ 比值上升,多于 CD4⁺ 细胞数量减少、CD8⁺ 细胞数量增多、CD4⁺/CD8⁺ 比值下降的例数,差异有统计学意义(P < 0.05)。10 例进展的患者中有 9 例 CD4⁺ 细胞数量减少、8 例 CD8⁺ 细胞数量增多、9 例 CD4⁺/CD8⁺ 比值下降。

表 3 治疗后 TKI 组与对照组外周血免疫六项比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of six items of peripheral blood immune between The TKI group and the control group after treatment($\bar{x} \pm s$)

Grouping	n	IgG	IgA	IgM	C3	C4	CRP
TKI group	30	118.68± 5.74	3.60± 0.78	2.47± 0.51	1.35± 0.24	0.33± 0.10	8.97± 1.88
Control group	30	18.34± 5.27	3.57± 0.73	2.46± 0.50	1.34± 0.22	0.33± 0.08	8.93± 2.35
P value		0.513	0.887	0.867	0.786	0.920	0.676

注: $P > 0.05$ 治疗后 TKI 组与对照组外周血免疫六项差异无统计学意义。

Note: $P > 0.05$ after treatment the TKI group and the control group, peripheral blood immune six showed no significant difference.

表 4 治疗后 TKI 组与对照组外周血 T 淋巴细胞比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 comparison of peripheral blood T lymphocytes between The TKI group and the control group after treatment($\bar{x} \pm s$)

Grouping	n	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
TKI group	30	59.80± 9.45	33.13± 8.57	22.13± 3.21	1.54± 0.50
Control group	30	59.32± 7.38	18.54± 3.17	36.26± 5.80	0.51± 0.10
P value		0.829	<0.01	<0.01	<0.01

注: $P > 0.05$ 治疗后 TKI 组与对照组外周血 CD3⁺ 差异无统计学意义;

$P < 0.01$ 治疗后 TKI 组与对照组外周血 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 差异有统计学意义。

Note: $P > 0.05$ after treatment the TKI group and the control group, peripheral CD3⁺ showed no significant difference;

$P < 0.01$ after treatment the TKI group and the control group, peripheral blood CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ difference was statistically significant.

表 5 不良反应分类

Table 5 Adverse reactions classification

Toxicity	Number of people	Incidence
Rash	6	20%
Dry skin	1	3.33%
Itching	1	3.33%
Nail changes	1	3.33%
Peeling	1	3.33%
Diarrhea	3	10%
Total	13	43.33%

2.4 不良反应分类

TKI 组接受盐酸厄洛替尼治疗一个月后,最常见为皮肤毒性:包括皮疹、皮肤干燥、瘙痒、指甲改变、脱皮、腹泻,不良反应发生率为 43.33%(13 / 30),皮疹多无需特殊处理,无间质性肺炎病例发生,见表 5。

3 讨论

肿瘤的发生、发展与人体免疫功能关系密切,往往伴有免疫功能的改变^[7,8]。研究表明,细胞免疫和体液免疫在抗肿瘤免疫中均发挥作用^[9],但细胞免疫占据主导地位。

细胞免疫应答主要是 T 细胞介导的特异性细胞免疫^[10,11],在机体抗肿瘤免疫中起主要作用^[12]。根据 CD 分子表达的不同,T 细胞可分为 CD4⁺ 和 CD8⁺ 亚群,不同的亚群具有不同的功能。CD3⁺T 细胞通常代表机体总 T 细胞数量,CD4⁺T 细胞代表 T 辅助细胞,是人体抗肿瘤免疫的重要组成部分,可以通过 INF- γ 介导的机制直接杀伤肿瘤细胞^[13,14],它所产生的 IL-2、IL-4、IL-5、INF-1 是 B 淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞活化所必须的,对细胞免疫起正调节作用。CD8⁺T 细胞则代表 T 抑制细胞,抑制机体免疫应答,也对靶细胞有一定杀伤作用,起负调

节作用。CD4⁺/CD8⁺ 比值可以反映机体细胞免疫功能状态,比值降低表明机体细胞免疫功能降低,抗肿瘤能力减弱。本研究结果表明,治疗前,TKI 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 分别为 59.01± 7.33、18.62± 4.34、35.88± 6.00、0.53± 0.14,对照组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 分别为 58.69± 7.17、19.30± 4.43、36.10± 5.49、0.54± 0.15,TKI 组与对照组相比,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgM、IgA、C3、C4、C- 反应蛋白差异均无统计学意义($P > 0.05$),且 TKI 组与对照组 CD4⁺ 细胞数量减少、CD8⁺ 细胞数量增加 CD4⁺/CD8⁺ 比值降低,CD8⁺ 细胞数量所占比例较高,说明晚期非小细胞肺癌患者的细胞免疫功能在一定程度上受到明显抑制,与相关报道一致^[15]。而盐酸厄洛替尼治疗一个月后,TKI 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 分别为 59.80± 9.45、33.13± 8.57、22.13± 3.21、1.54± 0.50,对照组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 分别为 59.32± 7.38、18.54± 3.17、36.26± 5.80、0.51± 0.10,治疗组与对照组相比,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺ 差异有统计学意义($P < 0.01$),且 CD4⁺ 细胞数量较前明显增多,CD8⁺ 细胞数量较前下降,CD4⁺/CD8⁺ 比值较前增高,提示经过盐酸厄洛替尼治疗后晚期非小细胞肺癌患者细胞免疫抑制状态得以改善,靶向治疗可能改善了晚期非小

细胞患者细胞免疫调节功能,与报道基本一致^[10]。

虽然细胞免疫在抗肿瘤免疫中发挥主要作用,但体液免疫对肿瘤也有一定的杀伤作用,其主要通过抗体及补体发挥作用。IgG 占血清抗体总量的 80%,既能高效结合补体,也能通过与巨噬细胞、NK 细胞结合而杀伤靶细胞。C3 作为补体系统中重要成分,可通过调理吞噬、调节免疫应答而发挥作用。但本研究结果显示,盐酸厄洛替尼治疗前后,TKI 组与对照组 IgG、IgA、IgM、C3、C4、C- 反应蛋白差异均无统计学意义($P>0.05$),提示靶向药物盐酸厄洛替尼无法改善晚期非小细胞患者体液免疫调节功能。

盐酸厄洛替尼是首个选择性作用于表皮生长因子受体(EGFR)的酪氨酸激酶抑制剂。作为小分子酪氨酸激酶抑制剂,它能穿透细胞膜并与 EGFR 分子的酪氨酸结构域特异性结合,阻断信号转导,进而抑制酪氨酸激酶活性,降低肿瘤细胞粘附能力、促进肿瘤细胞凋亡^[18,19]。目前已成为存在 EGFR 突变的非小细胞肺癌的一线治疗药物或晚期非小细胞肺癌的标准二线治疗药物。本研究显示,经过盐酸厄洛替尼治疗后,TKI 组中多数临床获益的晚期非小细胞肺癌患者外周血 CD4⁺ 细胞数量增多、CD4⁺/CD8⁺ 比值上升、CD8⁺ 细胞数量减少,提示患者病情的改善可能与 CD4⁺ 细胞增多、CD4⁺/CD8⁺ 比值上升导致机体细胞免疫应答增强、肿瘤细胞凋亡增多有关。TKI 组中多数病情进展的患者外周血 CD4⁺ 细胞数量较少、CD8⁺ 细胞数量较多、CD4⁺/CD8⁺ 比值降低,提示病情进展可能与 CD4⁺ 细胞减少导致机体细胞免疫功能抑制,肿瘤细胞逃逸有关。

综上所述,经过盐酸厄洛替尼治疗后,晚期非小细胞肺癌患者免疫功能得到改善,而免疫功能的改善主要体现在细胞免疫功能上,观察外周血 CD4⁺、CD8⁺ 细胞数量的变化可以体现。大多数临床获益的晚期非小细胞肺癌患者外周血 CD4⁺ 细胞数量增多、CD8⁺ 细胞数量减少,临床获益可能与细胞免疫应答增强、肿瘤细胞凋亡增多有关,观察晚期非小细胞肺癌患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ 细胞表达的变化有助于评价 TKI 治疗的疗效。由于 TKI 可改善晚期非小细胞肺癌患者免疫功能,且临床受益亦与免疫功能增强有关,对此需要进一步展开研究 TKI 改善晚期非小细胞肺癌患者细胞免疫功能的机制。分子靶向药物为晚期非小细胞肺癌的治疗带来了希望,今后晚期非小细胞肺癌的治疗可研究免疫治疗联合生物靶向治疗。

参考文献(References)

- [1] 刘建民,朱晓法. 盐酸厄洛替尼分子靶向治疗非小细胞肺癌 1 例[J]. 海军总医院学报, 2009, 3(22): 189
Liu Jian-min, Zhu Xiao-fa. Hydrochloride erlotinib molecular targeted therapy in non-small cell lung cancer 1 patients [J]. Journal of Naval General Hospital, 2009, 3 (22): 189
- [2] Parmar M K, Ledermann J A, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-0VAR-2.2 trial[J]. Lancet, 2003, 361(9375): 2099-2106
- [3] Tang P A, Tsao M S, Moore M J. A review of erlotinib and its clinical use[J]. Expert Opin Pharmacother, 2006, 7(2): 177-193
- [4] Shepherd F A, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 353 (2): 123-132
- [5] One M, Kuwano M. Molecular mechanisms of epidermal growth factor or receptor (EGFR) activation and response to gefitinib and other EGFR—targeting drugs[J]. Clin Cancer Res, 2011, 12(24): 7242-7251
- [6] 朱良军, 刘海燕, 王艳萍. 特罗凯治疗晚期非小细胞肺癌 28 例临床观察[J]. 吉林医学, 2010, 31 (22): 3711-3712
Zhu liang-jun, Liu Hai-yan, Wang Yan-ping. The Tarceva treatment of advanced non-small cell lung cancer 28 cases of clinical observation [J]. Jilin Medicine, 2010, 31 (22): 3711-3712
- [7] Castiglione F, Piccoli B. Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control [J]. J Theor Biol, 2011, 247(4): 723-732
- [6] Buckanovich I, Facciabene A. Endothelin B receptor mediates the endothelial barrier to T cell homing to tumors and disables immune therapy[J]. Nat Med, 2008, 14(1): 28-36
- [8] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M] 第 2 版. 上海: 复旦大学出版社, 2000: 283
Tang Zhao-you. Modern oncology [M]. version 2. Shanghai: Fudan University Press, 2000: 283
- [9] Lissni P, Brivio F, Ferranle R, et al. Circulating immature and mature dendritic cells in relation to lymphocyte subsets in patients with gastrointestinal tract cancer[J]. Int J Biol Markers, 2010, 15(1): 22-25
- [10] Decensi A, Costa A. Recent advances in cancer chemoprevention, with emphasis on breast and colorectal cancer[J]. Eur J Cancer, 2009, 36(6): 694-709
- [11] 张丽芳, 林巧爱. 临床免疫学[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2005: 242
Zhang Li-fang, Lin Qiao-ai. Clinical Immunology [M]. Hangzhou: Zhejiang University Press, 2005: 242
- [12] 曾瑞红, 房桂珍, 魏林. CD2T 细胞在肿瘤免疫治疗中的应用[J]. 细胞生物学杂志, 2008, 30(1): 30-34
Zeng Rui-hong, Fang Gui-zhen, Wei Lin. The CD2T cells in tumor immunotherapy[J]. Journal of Cell Biology, 2008, 30 (1): 30-34
- [13] Zhang S, Bernard D, Khan WI, et al. CD4⁺T-cell-mediated antitumor immunity can be uncoupled from autoimmunity via the STAT4/STAT6 signaling axis[J]. Eur J Immunol, 2010, 39(5): 1252-1259
- [14] Hu Z, Lin D, Yuan J, et al. Overexpression of osteopontin in 11880-eiated with more aggressive phenotypes in human non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(13): 4646-4652
- [15] 单杨杨, 姚反修. 老年肺癌患者淋巴细胞亚群检测的临床意义[J]. 中国实用医药, 2012, 7(8): 20-21
Shan Yang-yang, Yao Fan-xiu. Clinical significance of lymphocyte subsets in elderly patients with lung cancer [J]. Chinese Medicine, 2012, 7(8): 20-21
- [16] 张金标, 郑航. 靶向治疗后肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群表达的变化及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(18): 1-3
Zhang Jin-biao, Zheng Hang. Targeted therapy of lung cancer patients with peripheral T lymphocyte subsets expression changes and significance[J]. Shandong Traditional Chinese Medicine, 2011, 51 (18): 1-3
- [17] NCI-CTC Common Termination Criteria for Adverse Events, Version 3.0: National Cancer Institute, 2003
- [18] Silvestri G A, Rivera M P. Targeted therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a review of the epidermal growth factor receptor antagonists [J]. Chest, 2005, 128(6): 3975-3984
- [19] Hidalgo M, Siu L, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies [J]. J Clin Oncol, 2009, 19(13): 3267-3279