

非小细胞肺癌患者血清 CA211 水平和 NK 细胞数与预后相关

丁飞^{1*}, 王洒², 黄常新²

1. 杭州师范大学附属医院 肿瘤科, 浙江 杭州 310015; 2. 杭州师范大学 临床医学院, 浙江 杭州 310018

摘要:目的 探究非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清糖类抗原 211(CA211)表达水平和自然杀伤(NK)细胞数与预后的相关性。方法 选取杭州师范大学附属医院 2019 年 6 月至 2022 年 7 月收治的 132 例 NSCLC 患者作为实验组, 另选取同期收治的 132 例肺部良性病变患者作为对照组。从检验科收集数据分析 NSCLC 患者血清 CA211 表达水平和 NK 细胞数与患者预后关系以及影响 NSCLC 患者预后的相关因素。结果 实验组中性粒细胞/淋巴细胞值(NLR 值)和血清 CA211 表达水平高于对照组($P<0.05$), NK 细胞数低于对照组($P<0.05$); 实验组血清 CA211 表达水平和 NK 细胞数呈负相关($r=-0.405, P<0.001$); 不同血清 CA211 表达水平和 NK 细胞数的患者淋巴结转移情况以及 TNM 分期存在显著性差异($P<0.05$); CA211 低表达者 1 年生存率高于 CA211 高表达者($P<0.05$), NK 细胞高水平者 1 年生存率高于 NK 细胞低水平者($P<0.05$); 淋巴结转移、TNM 分期、CA211 是影响 NSCLC 患者预后的危险因素($P<0.05$), NK 细胞是 NSCLC 患者预后的保护因素($P<0.05$)。结论 NSCLC 患者血清 CA211 表达水平及 NK 细胞数与临床病理特征及预后有密切联系。

关键词: 非小细胞肺癌; 糖类抗原 211; 自然杀伤细胞; 预后

中图分类号: R734.2 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.02.0180

Serum CA211 level and NK cell number are associated with prognosis of patients with non-small cell lung cancer

DING Fei^{1*}, WANG Sa², HUANG Changxin²

1. Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015;

2. School of Clinical Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310018, China

Abstract: Objective To exploring the correlation between the expression level of serum carbohydrate antigen 211 (CA211) and the number of natural killer (NK) cells and prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods** 132 NSCLC patients admitted to the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University from June 2019 to July 2022 were selected as the test group, and 132 patients with benign lung lesions during the same period were selected as the control group. Data were collected from the laboratory to analyze the relationship between serum CA211 expression and NK cell count in NSCLC with clinical prognosis, as well as the related factors affecting the prognosis of NSCLC patients. **Results** The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and serum CA211 expression in the test group were higher than those in the control group ($P<0.05$), while the count of NK cells was less than

收稿日期: 2023-08-17 修回日期: 2023-10-30

基金项目: 浙江省科技计划项目(2017C03053); 杭州市生物医药和健康产业发展扶持专项项目(2022WJC033)

* 通信作者 (corresponding author): dva7tuy@163.com

that in the control group ($P < 0.05$); The expression level of serum CA211 in the test group was negatively correlated with the count of NK cells ($r = -0.405$, $P < 0.001$); There were significant differences in lymph node metastasis and TNM staging among patients with different levels of serum CA211 expression and NK cell count ($P < 0.05$); The one-year survival rate of patients with low expression of CA211 was significantly higher than that of patients with high expression of CA211 ($P < 0.05$), and the one-year survival rate of patients with high count of NK cells was higher than that of patients with low count of NK cells ($P < 0.05$); Lymph node metastasis, TNM staging and CA211 level were all risk factors affecting the prognosis of NSCLC patients ($P < 0.05$), while counting of NK cells was protective factor for the prognosis of NSCLC patients ($P < 0.05$). **Conclusions** The level of serum CA211 and the number of NK cells in NSCLC patients are closely related to pathological characteristics and clinical prognosis.

Key words: non-small cell lung cancer; carbohydrate antigen 211; natural killer cell; prognosis

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的类型之一, 约占肺癌的 80%^[1]。由于 NSCLC 早期临床表现并不特异, 大多患者确诊时已错过最佳治疗时间, 手术及放疗效果较差, 危害患者的生命健康^[2]。因此寻找能够预测 NSCLC 患者预后状态的因子意义重大。糖类抗原 211 (carbohydrate antigen 211, CA211) 存在于肿瘤细胞胞质中, 当肿瘤细胞坏死时, CA211 会释放至血液, 因此临床常将血清 CA211 表达水平作为监测胰腺癌、肺癌等肿瘤疾病进展的特异性指标^[3-4]。自然杀伤 (natural killing, NK) 细胞具有免疫清除、免疫监视和提高人体抗肿瘤免疫能力等功能, 还能起到抑制肿瘤形成的作用^[5], 相关研究发现, 肺癌的发生也与 NK 细胞数有关^[6]。基于此, 本研究测定了 NSCLC 患者血清 CA211 表达水平及 NK 细胞数, 并分析了二者与 NSCLC 患者预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取杭州师范大学附属医院 2019 年 6 月至 2022 年 7 月收治的 132 例 NSCLC 患者作为实验组, 年龄 30~80 岁, 平均 (67.6±11.1) 岁。纳入标准: 1) 符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018 版)》^[7] 中 NSCLC 的诊断标准; 2) 患者及家属同意参与本研究并签署知情同意书。排除标准: 1) 合并心、肝等脏器功能损伤者; 2) 合并其他恶性肿瘤者; 3) 伴有慢性炎症反应、免疫疾病者; 4) 不能积极配合随访者。另选取同期于杭州师范大学附属医院检查, 一般资料与实验组患者相匹配的 132 例肺部良性病变患者作为对

照组。本研究经杭州师范大学附属医院伦理委员会批准后执行 (批准号: 201905-1506)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 收集所有研究对象的年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟史、高血压、糖尿病、高脂血症、其他疾病史 (甲状腺结节、腰椎间盘突出等)、血肌酐、血红蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 及血小板计数等一般资料。并于杭州师范大学附属医院检验科收集血清 CA211 表达水平和 NK 细胞水平数据。

1.2.2 血清 CA211 表达水平和 NK 细胞水平的测定: 采集所有研究对象的空腹外周血 3 mL, 于 3 500 r/min 转速下离心 5 min, 收集上层血清置于无菌离心管中并于 -80 °C 的冰箱中保存, 待检。采用 CA211 检测试剂盒 (厦门万泰凯瑞生物技术有限公司), 利用 Wan 200+ 全自动化学发光免疫分析仪 (厦门万泰凯瑞生物技术有限公司) 检测血清 CA211 表达水平。

采集所有研究对象的空腹外周血 100 μL, 与 10 μL 荧光抗体 CD45/CD3/CD19/CD56 混匀后于室温下避光染色 15 min, 随后加入 300 μL 红细胞裂解液, 涡旋 3 s 后静置 1 min, 再加入 100 μL 中和缓冲液, 涡旋混匀, 最后加入 500 μL 鞘液, 涡旋混匀, 采用 Navios 型流式细胞仪 (Beckman-Coulter 公司) 检测 NK 细胞数。

以血清 CA211 表达水平 (5.60 ng/mL)、NK 细胞数 ($200 \times 10^6/L$) 的中位数为临界值, 将 NSCLC 患者分为 CA211 低表达组 (66 例)、CA211 高表达组 (66 例)、NK 细胞低水平组 (68 例) 及 NK 细胞高水平组 (64 例)。

1.2.3 随访:采用电话及门诊复查等方式对纳入研究的 NSCLC 患者进行 1 年随访,以患者复发或癌因死亡为随访终点,生存时间记录为术后日期至患者复发或癌因死亡时间或最终随访截止时间。本研究中患者随访率为 100%。

1.3 统计学分析

用 SPSS 25.0 软件进行数据处理,计数资料以例[$n(\%)$]表示,采用卡方(χ^2)检验。符合正态分布的计量资料以平均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较行 t 检验;采用 Pearson 法分析 NSCLC 患者血清 CA211 表达水平和 NK 细胞数的相关性;采用 Kaplan-Meier 法分析 NSCLC 患者血清 CA211 表达水平和 NK 细胞数与患者预后关系;多因素 Cox 回归分析影响 NSCLC 患者预后的相关因素。当 $P<0.05$ 时,差异视为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史等一般资料差异无统计学意义,而实验组 NLR 值(3.93 ± 0.79)高于对照组(2.90 ± 0.42)($P<0.05$)。

2.2 两组血清 CA211 表达水平和 NK 细胞数

实验组患者血清 CA211 表达水平高于对照组,而 NK 细胞数则低于对照组($P<0.05$)(表 1)。

2.3 血清 CA211 表达水平及 NK 细胞数相关性分析

实验组患者血清 CA211 表达水平与 NK 细胞数呈负相关($r=-0.405, P<0.001$)(图 1)。

表 1 两组血清 CA211 表达水平和 NK 细胞数
Table 1 Serum CA211 expression and NK cell count in two groups($\bar{x}\pm s, n=132$)

| group | CA211/(ng/mL) | NK cell($10^6/L$) |
|---------|------------------|---------------------|
| control | 3.22 \pm 0.87 | 407 \pm 101 |
| test | 5.79 \pm 1.71* | 212 \pm 60* |

* $P<0.05$ compared with control group.

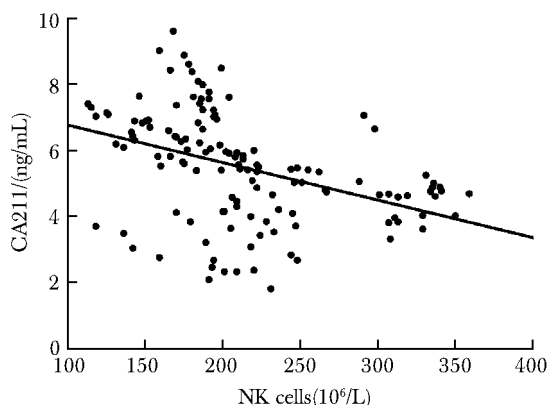


图 1 血清 CA211 表达水平及 NK 细胞数相关性分析

Fig 1 Relationship between the expression level of serum CA211 and the number of NK cells

2.4 血清 CA211 表达水平、NK 细胞数与 NSCLC 患者临床病理特征的关系

血清 CA211 表达及 NK 细胞数与年龄、肿瘤直径、肿瘤部位、有无胸腔积液、有无心包积液及组织学类型与无关,而不同血清 CA211 表达水平和 NK 细胞数的患者淋巴结转移情况以及 TNM 分期存在性差异($P<0.05$)(表 2)。

表 2 血清 CA211 表达水平、NK 细胞数与 NSCLC 患者临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between serum CA211 expression or NK cell count and clinical pathological characteristics of NSCLC patients[$n(\%)$]

| clinicopathological characteristics | number of case | CA211 low expression | CA211 high expression | χ^2 | P | low levels of NK cell | high levels of NK cell | χ^2 | P |
|-------------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------|----------|--------------|-----------------------|------------------------|----------|--------------|
| | | ($n=66$) | ($n=66$) | | | ($n=68$) | ($n=64$) | | |
| lymph node metastasis | | | | 5.132 | 0.023 | | | 5.209 | 0.022 |
| no | 69 | 41(59.42) | 28(40.58) | | | 29(42.03) | 40(57.97) | | |
| yes | 63 | 25(39.68) | 38(60.32) | | | 39(61.90) | 24(38.10) | | |
| TNM stage | | | | 4.380 | 0.036 | | | 4.296 | 0.038 |
| phase I + II | 62 | 37(59.68) | 25(40.32) | | | 26(41.94) | 36(58.06) | | |
| phase III + IV | 70 | 29(41.43) | 41(58.57) | | | 42(60.00) | 28(40.00) | | |

2.5 NSCLC 患者血清 CA211 表达水平、NK 细胞数与生存时间的关系

CA211 低表达患者 1 年生存率 (61/66, 92.42%) 高于 CA211 高表达患者 (53/66, 80.30%) ($\chi^2 = 4.117, P < 0.05$), NK 细胞高水平患者 1 年生存率 (63/68, 92.65%) 高于 NK 细胞低水平患者 (51/64, 79.69%) ($\chi^2 = 4.702, P < 0.05$) (图 2, 3)。

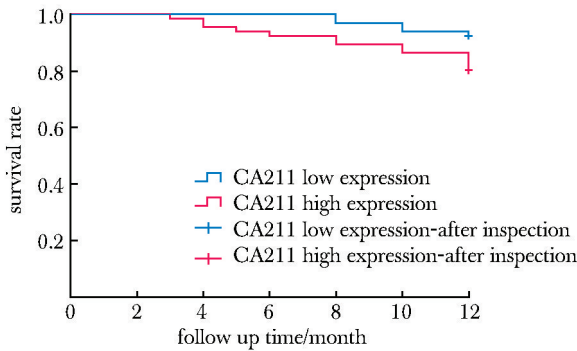


图 2 NSCLC 患者血清 CA211 表达水平与患者 1 年总生存率的关系

Fig 2 Relationship between serum CA211 expression level and 1-year overall survival rate in NSCLC patients

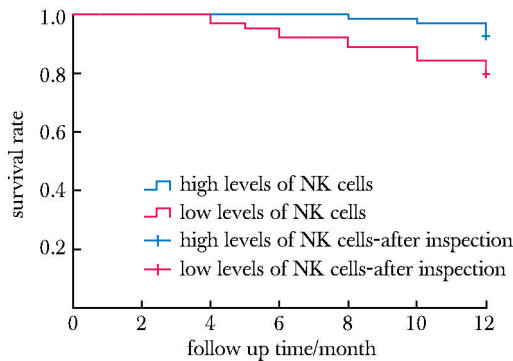


图 3 NSCLC 患者血清 NK 细胞数与患者 1 年总生存率的关系

Fig 3 Relationship between serum NK cell count and 1-year overall survival rate in NSCLC patients

2.6 多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素

淋巴结转移、TNM 分期、CA211 是影响 NSCLC 患者预后的危险因素 ($P < 0.05$), NK 细胞数是 NSCLC 患者预后的保护因素 ($P < 0.05$) (表 3)。

3 讨论

NSCLC 是临床常见的肺癌类型,常发于老年人群,大多数患者确诊时已存在不同程度的转移,导致常规治疗方法效果并不理想,患者生存率较低^[8]。因此寻找相关指标对 NSCLC 患者的预后进行预测,并及时施以干预措施具有重要意义。本研究探究了血清 CA211 表达水平及 NK 细胞数与 NSCLC 患者预后的相关性。

CA211 是临床常见的肿瘤标志物,其表达水平与胰腺癌、胃癌等肿瘤疾病的发生密切相关^[9]。本研究中,实验组患者血清 CA211 表达水平高于对照组,并且 NLR 值也高于对照组。这主要是由于 CA211 存在于肿瘤细胞胞质中,当肿瘤细胞发生溶解、破裂时,CA211 会释放入血液,进而导致血清 CA211 表达水平的升高。本研究结果还显示,CA211 低表达患者 1 年生存率高于 CA211 高表达患者。相关研究也显示,CA211 ≥ 5 ng/mL 的非小细胞癌患者无进展生存时间短于 CA211 < 5 ng/mL 的患者^[10]。以上结果均表明血清 CA211 表达水平与 NSCLC 的发生及患者预后状态密切相关。NLR 值是反映机体炎症反应与免疫平衡的指标,NLR 值升高表明该平衡趋向于肿瘤前的炎症反应,因此实验组 NLR 值高于对照组。

大量研究表明,肺癌患者的预后状态与机体免疫逃逸有关,而 NK 细胞作为机体免疫系统的屏障,在抗肿瘤免疫逃逸过程中发挥着重要作用^[11],因此在诊断评估恶性肿瘤疾病时具有较高的稳定性。本

表 3 多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors in NSCLC patients

| index | β | SE | Wald | P | HR | 95% CI |
|-----------------------|---------|-------|--------|-------|-------|-------------|
| lymph node metastasis | 0.691 | 0.217 | 10.130 | 0.001 | 1.995 | 1.304-3.053 |
| TNM stage | 0.572 | 0.241 | 5.635 | 0.018 | 1.772 | 1.105-2.842 |
| CA211 | 0.606 | 0.211 | 8.247 | 0.004 | 1.833 | 1.212-2.772 |
| NK cell | -0.503 | 0.245 | 4.207 | 0.040 | 0.605 | 0.374-0.978 |

研究结果显示,实验组患者 NK 细胞数低于对照组,并且 NK 细胞高水平患者 1 年生存率高于 NK 细胞低水平患者,推测是由于 NK 细胞能够与肿瘤细胞表面的活化或抑制体结合,起到杀伤肿瘤细胞、抑制细胞逃逸的作用,进而也会影响 NSCLC 患者的预后状态^[12]。进一步分析 NSCLC 患者的临床病理特

征,结果显示,淋巴结转移、TNM 分期、CA211,及 NK 细胞是影响 NSCLC 患者预后的重要因素。

综上所述,NSCLC 患者血清 CA211 表达水平、NK 细胞数与临床病理特征及预后有密切联系,但 CA211 及 NK 细胞对 NSCLC 患者预后状态的具体影响机制还需进行深入探讨。

参考文献:

- [1] 颜晨红, 金儿. 外泌体 PD-L1 在非小细胞肺癌诊断和治疗上的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2023, 43: 1457-1461.
- [2] 任孟先, 梁伟, 刘艳. 塞来昔布联合 IMRT 对老年中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能和血清肿瘤标志物的影响[J]. 基础医学与临床, 2021, 41: 890-894.
- [3] Chen J, Wu L, Sun Y, *et al.* Diagnostic value and clinical significance of circulating miR-650 and CA211 in detecting of gastric carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20: 254-255.
- [4] 李真真, 耿云平, 尤国庆, 等. CT 联合血清肿瘤标志物对早期肺癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2022, 20: 286-289.
- [5] Tarazona R, Lopez SN, Guerrero B, *et al.* Current progress in NK cell biology and NK cell-based cancer immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69: 879-899.
- [6] Pockley AG, Vaupel P, Multhoff G. NK cell-based therapeutics for lung cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20: 23-33.
- [7] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40: 935-964.
- [8] 叶广彬, 罗世官, 张忠伟, 等. 血清 miR-22 检测在非小细胞肺癌预后中的临床价值研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57: 488-492.
- [9] 齐郑, 颜志军, 杨玲. 磨玻璃结节表现的中老年早期肺腺癌的临床特点分析[J]. *老年医学与保健*, 2021, 27: 1019-1023.
- [10] 宁瑞玲, 于起涛, 曾爱屏, 等. 血清 CEA, CA211 水平与晚期非小细胞肺癌靶向治疗患者疗效, 预后的关系及其诊断价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19: 3527-3530.
- [11] Yao C, Ni ZY, Gong CY, *et al.* Rocaglamide enhances NK cell-mediated killing of non-small cell lung cancer cells by inhibiting autophagy[J]. *Autophagy*, 2018, 14: 1831-1844.
- [12] 薛刚, 郭华, 白洁. 肺癌化疗并发肺部感染患者血清炎症因子水平检测的意义[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2022, 29: 167-170.