

[文章编号] 1007-0893(2024)13-0071-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.13.021

# Th1/Th2 细胞因子检测在肺癌早期感染预测中的价值

张忠源 池细倮 叶桂云 范仁亮 张少红

(福建医科大学附属南平第一医院, 福建 南平 353000)

**[摘要]** 目的: 探讨辅助性 T 细胞 (Th) 1/Th2 细胞因子 [白细胞介素 (IL)-2、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ )、IL-4、IL-10] 在肺癌患者早期感染预测中的价值。方法: 选取福建医科大学附属南平第一医院 2021 年 5 月至 2023 年 5 月肿瘤科住院部收治的 152 例肺癌患者, 将其纳入肺癌组, 另选取同期 76 例健康体检人员作为对照组, 经流式细胞术检测所有受检者外周血 Th1/Th2 亚群细胞因子谱 (IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10) 水平, 肺癌组根据是否并发感染性疾病分为 2 个亚组, 即肺癌感染组 (82 例) 和肺癌非感染组 (70 例), 观察并比较肺癌组与对照组、肺癌感染组与非感染组 Th1/Th2 细胞因子水平。结果: 与对照组相比, 肺癌组患者治疗前血清 IL-2、IFN- $\gamma$  水平更低, IL-4、IL-10 水平更高, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与肺癌非感染组患者相比, 肺癌感染组患者血清 IL-2、IFN- $\gamma$  水平均更低, IL-4 和 IL-10 水平均更高, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 肺癌患者存在 Th1/Th2 细胞因子免疫反应状态紊乱, 表现为血清 IL-2、IFN- $\gamma$  水平下降, IL-4、IL-10 水平上升, 并发感染性疾病时, IL-2 和 IFN- $\gamma$  水平下降更明显, IL-4、IL-10 水平升高明显, 证明 Th1/Th2 细胞因子在肺癌早期感染中具有参考价值。

**[关键词]** 肺癌; 早期感染; 辅助性 T 细胞 1 细胞因子; 辅助性 T 细胞 2 细胞因子

**[中图分类号]** R 734.2; R 730.7 **[文献标识码]** B

肺癌是临床发病率较高的恶性肿瘤之一, 手术治疗、放疗化疗等手段能延长肺癌患者生存时间, 提升生活质量, 但也可能并发感染, 导致消化系统、神经系统并发症, 甚至败血症, 威胁患者生命。肺癌并发感染患者, 早期症状不典型, 易与吸气综合征、呼吸窘迫综合征等非感染性疾病混淆, 早期识别、诊断较困难。血培养、白细胞计数、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是目前临床常见感染辅助诊断指标, 但都存在缺点。如血培养时间长、灵敏度差、特异性不强等<sup>[1-2]</sup>, 因此如何提高肺癌早期合并感染的诊断效果对于早期诊断、指导临床制定合理抗感染治疗方案具有重要意义。辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 作为机体重要免疫调节细胞, 包含 Th1、Th2 两个不同功能亚群, Th1 主要分泌白细胞介素 (interleukin, IL)-2、 $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), 在抗病毒、寄生虫、细菌感染等中发挥了重要作用; Th2 可介导体液免疫反应, 主要分泌 IL-4、IL-6 等, 能刺激 B 细胞增殖并产生抗体。研究表明, Th1/Th2 平衡与感染性疾病发生、发展、治疗等相关, 可作为评估感染性疾病的潜在指标<sup>[3]</sup>。但其是否可以作为肺癌早期合并感染的预测指标尚不明确。鉴于此, 本研究旨在分析 Th1/Th2 细胞因子在肺癌感染、

非感染者、健康人群中的水平, 并分析其在肺癌早期感染中的应用价值, 详情如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取福建医科大学附属南平第一医院 2021 年 5 月至 2023 年 5 月肿瘤科住院部收治的 152 例肺癌患者, 将其纳入肺癌组, 包括男性 81 例, 女性 71 例; 年龄 36~74 岁, 平均 (55.05 $\pm$ 7.69) 岁; 体质指数 19~26 kg $\cdot$ m<sup>2</sup>, 平均 (22.51 $\pm$ 3.37) kg $\cdot$ m<sup>2</sup>; TNM 分期: III 期 83 例, IV 期 69 例。另选取同期 76 例健康体检人员作为对照组, 包括男性 42 例, 女性 34 例; 年龄 34~74 (54.98 $\pm$ 7.61) 岁; 体质指数 18~26 kg $\cdot$ m<sup>2</sup> (22.34 $\pm$ 3.29) kg $\cdot$ m<sup>2</sup>。两组研究对象的一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。肺癌组患者根据是否感染分为 2 个亚组, 即肺癌感染组 (82 例) 和肺癌非感染组 (70 例)。本研究通过福建医科大学附属南平第一医院伦理委员会审批 (NPSY20201105)。

### 1.2 选取标准

1.2.1 诊断标准 肺癌患者经细胞学、病理学, 同时结合影像学检查确诊, 符合《中华医学会肿瘤学分会

**[收稿日期]** 2024-05-16

**[基金项目]** 福建省自然科学基金资助项目 (2020J011314)

**[作者简介]** 张忠源, 男, 主任技师, 主要研究方向是医学免疫学检验。

肺癌临床诊疗指南（2021版）》<sup>[4]</sup>中诊断标准；肺癌并发感染患者经痰涂片或普通痰培养检出有意义病原微生物，符合中华医学会呼吸病学会制定的医院获得性肺炎临床诊疗指南标准<sup>[5]</sup>。

1.2.2 纳入标准 （1）肺癌感染组：①符合肺癌诊断标准，同时患者经痰涂片或普通痰培养检出有意义病原微生物；②首次化疗后发生感染。（2）肺癌非感染组：①符合肺癌诊断标准；②首次化疗。两组患者年龄18~75岁、预计生存时间>6个月、患者及其家属对研究知情。

1.2.3 排除标准 （1）肺癌感染组：①非原发性肺癌；②化疗前发生感染或处于潜伏期；（2）肺癌非感染组：①非原发性肺癌。两组患者排除合并其他恶性肿瘤、既往接受过放化疗、合并影响淋巴细胞亚群功能的免疫性疾病、存在精神障碍、处于妊娠期或哺乳期患者。

1.3 仪器与试剂

检查所用仪器为美国 Becton Dickson 公司 FACS Calibur 流式细胞仪，IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 特异性抗体检测试剂盒购自杭州赛基生物科技公司，破膜剂、鞘液购自美国 Becton Dickson 公司。

1.4 方法

（1）采集所有受检者空腹静脉血 3 mL，37 °C 水浴 1 h 后取上层血清，冻存在 -80 °C 冰箱中备检；（2）室

温放置 30 min 解冻后将 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 IL-10 捕获微球混合，按 200 $\times$ g 离心 5 min 后弃上清，同体积加入血清样本增强缓冲液，重悬微球避光反应 30 min；

（3）再于 FACS 管内加入 50  $\mu$ L 混合捕获微球；（4）再将 50  $\mu$ L 的标准品、待检血清、PE 标记荧光抗体混合；

（5）放置在室温下避光反应 2.5 h，往管内加入 1 mL 洗液后，按 200 $\times$ g 离心 5 min 后，于每管加入 300  $\mu$ L 洗液，并于 3 h 内采用 FACS Calibur 流式细胞仪完成检测。

1.5 观察指标

（1）比较肺癌组与对照组血清 Th1/Th2 细胞因子水平。（2）比较肺癌感染组、肺癌非感染组血清 Th1/Th2 细胞因子水平。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

与对照组相比，肺癌组患者治疗前血清 IL-2、IFN- $\gamma$  水平更低，IL-4、IL-10 水平更高，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)。与肺癌非感染组患者相比，肺癌感染组患者血清 IL-2、IFN- $\gamma$  水平均更低，IL-4 和 IL-10 水平均更高，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 肺癌组与正常对照组血清指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg · mL<sup>-1</sup>)

组 别	<i>n</i>	IL-2	IFN- $\gamma$	IL-4	IL-10
对照组	76	2.82 $\pm$ 0.71	5.04 $\pm$ 0.92	3.11 $\pm$ 0.59	4.05 $\pm$ 0.63
肺癌组	152	1.26 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>	2.67 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>	3.82 $\pm$ 0.61 <sup>a</sup>	7.04 $\pm$ 0.68 <sup>a</sup>
肺癌非感染组	70	1.69 $\pm$ 0.61	3.55 $\pm$ 0.52	3.43 $\pm$ 0.77	5.11 $\pm$ 0.98
肺癌感染组	82	0.83 $\pm$ 0.38 <sup>b</sup>	1.65 $\pm$ 0.39 <sup>b</sup>	4.19 $\pm$ 0.55 <sup>b</sup>	8.93 $\pm$ 0.96 <sup>b</sup>

注：IL — 白细胞介素；IFN- $\gamma$  —  $\gamma$  干扰素。  
与对照组比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05；与肺癌非感染组比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05。

3 讨论

肺癌是当前我国发病率较高的恶性肿瘤，其病死率居于恶性肿瘤首位，且发病趋于年轻化。研究表明，感染是导致肺癌患者化疗期间死亡的重要原因之一，约 76 % 的恶性肿瘤致死病因是感染<sup>[6]</sup>。肺癌并发感染不仅影响化疗效果，还会增加神经系统、消化系统并发症风险，严重可导致败血症，威胁生命。因此，早期识别、诊断肺癌患者合并感染尤为重要。传统微生物分离培养具有滞后性，影响临床诊治的及时性；常规血液学检查，如中性粒细胞计数、白细胞计数正常范围广，解释主观性强，而 PCT、CRP 特异性不强，故探寻灵敏度高、特异性强的肺癌并发感染的早期诊断指标具有重要意义。

Th 作为机体重要簇分化抗原 (cluster of differentiation, CD) 4<sup>+</sup> T 细胞亚群，在抗感染过程中具有重要作用，根

据其产生细胞因子的不同可分为 Th1、Th2。Th1 型细胞主要分泌 IL-2，IFN- $\gamma$  等，IFN- $\gamma$  是其最主要细胞因子，可活化吞噬细胞，在抗胞内病原体（病毒、细菌及寄生虫等）感染发挥重要作用，例如：温大科等<sup>[7]</sup>研究显示，急性呼吸道腺病毒感染患者 IFN- $\gamma$  水平显著低于健康人群。陈葆国等<sup>[8]</sup>研究结果中，细菌感染阳性患者 Th1 细胞因子谱 (IFN- $\gamma$ 、IL-2) 水平显著低于细菌感染阴性患者。Th2 型细胞主要分泌 IL-4、IL-10 等，其可促进 B 细胞分化、合成免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE)，促进嗜酸性粒细胞募集、趋化和浸润，以介导体液免疫应答为主。Th1、Th2 细胞因子还通过旁分泌、自分泌或内分泌等方式，在机体抗肿瘤免疫、肿瘤微环境、肿瘤免疫逃避和耐受、自身免疫性疾病发生发展和急性期感染等多种生理和病理过程反应中起重要作用<sup>[9]</sup>。正常生理

情况下, Th1、Th2 处于平衡状态, 二者相互促进, 相互抑制, 当人体免疫出现异常时, IL-2、IFN- $\gamma$  水平降低, 而 IL-4、IL-10 水平升高, 使 Th1、Th2 失衡。本研究检测了肺癌患者与对照组 Th1/Th2 细胞因子发现, 肺癌组患者血清 IL-2 和 IFN- $\gamma$  水平均显著低于对照组, IL-4 和 IL-10 水平显著高于对照组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 表明肺癌患者存在细胞因子介导的免疫失衡, Th1 中免疫应答被削弱, T 淋巴细胞亚群向 Th2 偏移, 导致机体免疫调节功能紊乱而出现病理状态, 这与肺癌发生、发展密切相关。

既往研究表明, Th1/Th2 在感染性疾病的发生、发展中发挥了重要作用, Th1/Th2 细胞因子在内毒素作用后可在 2~3 h 达到高峰, 且升高程度与感染程度呈正相关<sup>[10]</sup>。李晓君等<sup>[11]</sup> 研究结果显示, 老年胃癌根治术后肺部感染患者 Th1/Th2 水平显著低于非感染组, 且感染患者 Th1 向 Th2 漂移。陈琪等<sup>[12]</sup> 的研究结果显示, 与健康人群相比, 真菌感染患者 Th2 水平升高。可见, Th1/Th2 在单纯感染性疾病、胃癌并发感染中均处于失衡状态, 表现为 Th1/Th2 漂移, 其在感染性疾病中具有较高的预测价值, 但在肺癌早期感染中是否具有同样的预测价值尚不明确。鉴于此, 本研究中, 将肺癌组患者根据是否发生感染分为两个亚组, 结果发现, 肺癌感染组患者血清 IL-2、IFN- $\gamma$  水平与肺癌非感染组相比更低, IL-4 和 IL-10 水平与肺癌非感染组相比更高, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示肺癌患者感染后 IL-2、IFN- $\gamma$  水平逐渐升高, IL-4、IL-10 水平逐渐降低, 证实肺癌并发感染患者同样存在 Th1/Th2 失衡。考虑原因: Th1 免疫反应可增强机体对微生物的抗感染作用, 能帮助机体抵抗外来病原微生物的侵袭, 而 Th2 免疫反应则于感染持续、发展、慢性化发生密切相关。当平衡打破时, 出现 Th1/Th2 漂移, 机体免疫力下降、肿瘤细胞处于逃逸状态, 肺癌患者易发生病毒、细菌, 真菌、寄生虫等病原体感染, 如中东呼吸综合征患者促炎细胞因子的激增, 冠状病毒诱导的 Th1 反应主动抑制 Th1 向 Th2 分化, 与病毒清除延迟相关<sup>[13]</sup>。

综上所述, 肺癌患者与健康人群相比存在 Th1/Th2 失衡, 表现为血清 IL-2 和 IFN- $\gamma$  水平下降, IL-4 和 IL-10 水平升高, 且肺癌并发感染患者 Th1/Th2 细胞因子失衡较肺癌非感染者更明显, 可将 Th1/Th2 作为预测肺癌合

并感染的潜在指标。

#### [参考文献]

- [1] 李莲英, 刘凤娟, 丁密, 等. 胸部创伤患者早期血清调节性 T 淋巴细胞及 Th1/Th2 细胞因子变化与创伤后感染的关系 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37 (15): 1967-1971.
- [2] 萧建华, 张海平. Th1/Th2 细胞因子谱与 PCT 在急性白血病患者感染中的诊断价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30 (10): 1564-1568.
- [3] 冯净净, 陈家君, 王盛美, 等. 白细胞介素 23 在呼吸道合胞病毒感染致 Th1、Th2 及 Th17 细胞分化中的作用及机制 [J]. 微生物与感染, 2017, 12 (5): 279-286.
- [4] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南 (2021 版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101 (23): 1725-1757.
- [5] 中国肺癌防治联盟, 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺癌工作委员会. 肺癌筛查与管理中国专家共识 [J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39 (21): 1604-1615.
- [6] 昌建波, 雷乘强, 石帅, 等. 化疗感染对肺癌患者淋巴细胞亚群的影响 [J]. 热带医学杂志, 2021, 21 (11): 1457-1460.
- [7] 温大科, 陈灏健, 李天宇, 等. 急性呼吸道腺病毒感染患儿血清 TNF、IFN- $\gamma$  及 IL-17A 水平变化及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14 (15): 2311-2312.
- [8] 陈葆国, 沈芝颖, 郑瑞, 等. 流式 CBA 检测 TH1/TH2 细胞因子谱在细菌感染中的应用 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48 (9): 122-126, 130.
- [9] 庞盼, 赵凯, 王博, 等. 非小细胞肺癌患者中 IL-33 及其受体 ST2 对 Th1/Th2/Th17 型细胞因子的影响 [J]. 现代免疫学, 2020, 40 (5): 379-385.
- [10] 常鑫, 袁颖, 王明义. Th1/Th2 与 PCT 检测在感染性疾病诊断中的临床应用 [J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32 (4): 477-480.
- [11] 李晓君, 李新丽, 胡佳扬, 等. 老年胃癌根治术后肺部感染 IL-33 和 Th1/Th2 表达及意义 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31 (14): 2189-2192.
- [12] 陈琪, 阮嫣赞, 郑蓓佳, 等. 流式微珠阵列检测 Th1/Th2 细胞因子谱在感染性疾病早期诊断中的应用 [J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11 (3): 205-208.
- [13] 黄莉荣, 薛征. 基于 Th1/Th2 失衡探讨再生障碍性贫血中西医结合治疗研究进展 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 42 (11): 1644-1651.