·诊治分析·

# 晚期非小细胞肺癌免疫治疗前后外周血免疫细胞亚群的动态变化及与预后的关联

沈利杰，全耕晓，王夏婷，杨唯力

**【摘要】目的**　探讨晚期非小细胞肺癌（NSCLC）免疫治疗前后外周血免疫细胞亚群的动态变化及与预后的关联。**方法**　本研究为回顾性病例对照研究。收集 2025 年 1—9 月浙江省荣军医院收治的晚期 NSCLC 患者 30 例，所有患者接受信迪利单抗注射液，依据实体瘤疗效评定标准（RECIST）分为临床获益组（完全缓解+部分缓解+疾病稳定≥6 个月）及非获益组（疾病稳定+疾病进展＜ 6 个月）。观察及比较两组患者治疗前 48 h 及治疗后 7 d 内总 T 淋巴细胞（CD3+）、辅助 T 细胞（CD4+）、抑制/细胞毒性 T 细胞（CD8+）、CD4+/CD8+比值、自然杀伤细胞（NK）及 B 淋巴细胞水平。分析外周血免疫细胞亚群动态变化与无进展生存期（PFS）的相关性。**结果**　两组治疗前 CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+比值、NK 及 B 淋巴细胞差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）；治疗后，临床获益组 CD4+、CD8+、CD4+/CD8+比值、NK 和 B 淋巴细胞较治疗前均显著上升（均 $P < 0.05$），非获益组上述指标均较治疗前均下降（均 $P < 0.05$），且非获益组 CD4+/CD8+比值及 B 淋巴细胞明显小于临床获益组（均 $P < 0.05$）。CD4+、CD8+、CD4+/CD8+比值、NK 和 B 淋巴细胞水平的变化与 PFS 均呈正相关（$r$=0.62、0.58、0.68、0.53、0.53，均 $P < 0.05$）。**结论**　晚期 NSCLC 采用信迪利单抗免疫治疗后，外周血免疫细胞亚群变化与 PFS 相关。

**【关键词】**　非小细胞肺癌；晚期；免疫治疗；免疫细胞
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.06.019
**【中图分类号】**　R734.2　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　1671-0800(2026)06-0665-03

近年来，免疫检查点抑制剂（如信迪利单抗）的临床应用显著改善了非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者的生存预后，但疗效存在明显个体差异，部分患者响应不佳甚至出现病情快速进展[1]。临床迫切需要可靠生物标志物来预测其治疗反应和预后，检测外周血免疫细胞亚群以其无创及动态监测优势，被视为潜在预测工具[2]。现有研究多聚焦基线水平，对治疗过程中亚群动态变化的探索较少，且缺乏与无进展生存期（progression-free survival，PFS）的直接关联证据。基于上述背景，本研究通过分析晚期 NSCLC 患者行信迪利单抗单药治疗后的免疫细胞亚群时序变化，评估其对 PFS 的预测价值，现报道如下。

## 1　资料与方法

1.1　临床资料　本研究为回顾性病例对照研究。收集 2025 年 1—9 月浙江省荣军医院收治的晚期 NSCLC 患者 30 例，纳入标准：（1）经病理组织学或细胞学检查确诊为晚期 NSCLC，TNM 标准临床分期为ⅢB 期或Ⅳ期；（2）接受信迪利单抗单药免疫治疗方案，且完成至少 4 个周期的规范治疗；（3）年龄≥18 岁；（4）美国东部肿瘤协作组体能状态评分（eastern cooperative oncology group performance status，ECOG）0 ～ 2 分，无活动性感染或免疫缺陷病史；（5）具备完整临床资料、治疗记录及随访数据。排除标准：（1）合并肝、肾功能障碍者；（2）存在继发性或其他癌症病史者；（3）治疗过程中因不可控因素中断免疫治疗，或关键随访数据缺失者。本研究获得浙江省荣军医院人体研究伦理委员会批准（伦理编号：研 2026-028），免除/豁免知情同意。

1.2　方法　所有患者接受信迪利单抗注射液［信达生物制药（苏州）有限公司，国药准字：S20180016，规格：100 mg/10 mL］免疫治疗，200 mg/次，溶于 100 mL 0.9%氯化钠注射液，静脉滴注 30 min 以上，1 次/3 周，1 次为 1 个周期，完成 4 个周期治疗。

1.3　观察指标　（1）基线资料。通过医院电子病历

**基金项目：**　嘉兴市科技计划项目（2025CGW129）
**作者单位：**　314001 嘉兴，浙江省荣军医院
**通信作者：**　沈利杰，Email：15757883119@163.com

系统及肿瘤专科数据库收集，包括患者年龄、性别、TNM 分期、合并症（高血压、慢性阻塞性肺病及糖尿病等）和既往治疗史。PFS 为从首次治疗至首次影像学进展或全因死亡的时间，通过门诊复查影像学报告及电话随访获取。（2）预后情况。依据实体瘤疗效评定标准（response evaluation criteria in solid tumors，RECIST）[3]，治疗响应分为完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）及疾病进展（progressive disease，PD），分为临床获益组（CR+PR+SD≥6 个月）及非获益组（PD+SD ＜ 6 个月）。（3）不同预后外周患者血免疫细胞亚群变化。观察及比较两组患者治疗前 48h 及治疗后 7 d 内总 T 淋巴细胞（cluster of differentiation 3 positive，CD3+）、辅助 T 细胞（cluster of differentiation 4 positive，CD4+）、抑制/细胞毒性 T 细胞（cluster of differentiation 8 positive，CD8+）、CD4+/CD8+比值、自然杀伤细胞（natural killer cells，NK）及 B 淋巴细胞水平。（4）相关性分析。分析外周血免疫细胞亚群动态变化与 PFS 的相关性。

1.4　统计方法　数据采用 SPSS 26.0 软件分析，计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验，以均数±标准差表示，采用 $t$ 检验；计数资料以例数表示，采用 $\chi^2$ 检验；相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。$P$ ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2　结果

2.1　基线资料比较　治疗后，临床获益组 17 例，非获益组 13 例。临床获益组男 8 例，女 9 例；年龄 35 ～ 73 岁，平均（53.6±11.9）岁；TNM 分期ⅢB 期 9 例，Ⅳ期 8 例；病理分型腺癌 10 例，鳞癌 7 例；合并高血压病 7 例，慢性阻塞性肺疾病 5 例，2 型糖尿病 5 例。非获益组男 6 例，女 7 例；年龄 36 ～ 71 岁，平均（54.8±12.7）岁；TNM 分期ⅢB 期 6 例，Ⅳ期 7 例；病理分型腺癌 6 例，鳞癌 7 例；合并高血压病 6 例，慢性阻塞性肺疾病 4 例，2 型糖尿病 3 例。两组基线资料均衡（$P$ ＞ 0.05）。

2.2　外周血免疫细胞亚群变化　两组治疗前 CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+比值、NK 及 B 淋巴细胞差异均无统计学意义（均 $P$ ＞ 0.05）；治疗后，临床获益组 CD4+、CD8+、CD4+/CD8+比值、NK 和 B 淋巴细胞较治疗前均显著上升（均 $P$ ＜ 0.05），非获益组上述指标均较治疗前均下降（均 $P$ ＜ 0.05），且非获益组 CD4+/CD8+比值及 B 淋巴细胞明显小于临床获益组（均 $P$ ＜ 0.05），见表 1。

2.3　外周血免疫细胞亚群动态变化与 PFS 的相关性分析　CD4+、CD8+、CD4+/CD8+比值、NK 和 B 淋巴细胞水平的变化与 PFS 均呈正相关（$r$=0.62、0.58、0.68、0.53、0.53，均 $P$ ＜ 0.05）。

## 3　讨论

NSCLC 在肺癌患者中占比较高，且晚期患者（ⅢB ～Ⅳ期）5 年生存率较低[4]。信迪利单抗等免疫检查点抑制剂通过阻断程序性死亡受体 1（programmed death-1，PD-1）/程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1，PD-L1）通路激活 T 细胞抗肿瘤活性，能够显著改善生存期[5]。然而，部分患者仍未获临床获益，凸显疗效的个体差异。

在 NSCLC 患者的肿瘤免疫应答过程中，各类免疫细胞通过协同作用发挥抗肿瘤效应[6]。CD4+T 细胞作为免疫调节的核心组分，主要通过分泌干扰素-γ、白细胞介素-2 等关键细胞因子，激活巨噬细胞的吞噬功能并增强 CD8+T 细胞的细胞毒性，同时促进抗原呈递细胞的成熟与活化，从而协调适应性免疫应答的启动与维持[7]。CD8+T 细胞则通过 T 细胞受

表 1　两组治疗前后外周血免疫细胞亚群变化

| 指标 | 非获益组（$n$=13） | | | | 获益组（$n$=17） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | $t$ 值 | $P$ 值 | 治疗前 | 治疗后 | $t$ 值 | $P$ 值 |
| CD3+（%） | 62.04±8.93 | 61.43±9.11 | 2.13 | ＜ 0.05 | 61.89±9.63 | 64.50±9.43 | 2.05 | ＜ 0.05 |
| CD4+（%） | 32.09±11.96 | 29.52±11.22 | 2.14 | ＜ 0.05 | 33.64±12.65 | 38.64±12.65 | 3.49 | ＜ 0.05 |
| CD8+（%） | 24.86±10.72 | 22.02±7.83 | 2.10 | ＜ 0.05 | 25.69±9.97 | 28.57±8.25 | 2.20 | ＜ 0.05 |
| CD4+/CD8+比值 | 1.39±0.79 | 1.22±0.37 | 2.17 | ＜ 0.05 | 1.44±0.89 | 1.66±0.52 | 2.10 | ＜ 0.05 |
| NK（%） | 23.96±12.31 | 21.07±4.34 | 2.16 | ＜ 0.05 | 22.86±11.73 | 25.63±5.03 | 2.16 | ＜ 0.05 |
| B 淋巴细胞（%） | 12.37±6.37 | 10.08±2.11 | 2.35 | ＜ 0.05 | 12.08±6.63 | 12.96±3.52 | 2.10 | ＜ 0.05 |

注：CD3+为总 T 淋巴细胞，CD4+为辅助 T 细胞，CD8+为抑制/细胞毒性 T 细胞，NK 为自然杀伤细胞

体特异性识别肿瘤抗原，经穿孔素-颗粒酶途径或死亡受体通路直接诱导肿瘤细胞凋亡，是清除恶性细胞的主要效应细胞 [8]。NK 细胞介导肿瘤细胞非特异性溶解，无需抗原预先致敏即可识别并溶解 MHC-I 类分子表达缺失的肿瘤细胞，通过释放细胞毒性颗粒及死亡受体配体触发肿瘤细胞的非特异性溶解[9-10]。B 细胞通过抗体依赖性细胞毒性协同抗肿瘤，除产生肿瘤特异性抗体外，还可通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用协同杀伤靶细胞，其分泌的免疫球蛋白可介导补体依赖的细胞溶解，并增强抗原呈递效率，在体液免疫与细胞免疫的交叉调控中发挥桥梁作用[11-12]。

本研究结果显示，两组治疗前 CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+比值、NK 及 B 淋巴细胞差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）；治疗后，临床获益组 CD4+、CD8+、CD4+/CD8+比值、NK 和 B 淋巴细胞较治疗前均显著上升（均 $P < 0.05$），非获益组上述指标均较治疗前均下降（均 $P < 0.05$），且非获益组 CD4+/CD8+比值及 B 淋巴细胞明显小于临床获益组（均 $P < 0.05$）。Spearman 分析证实，CD4+、CD8+、CD4+/CD8+比值、NK 和 B 淋巴细胞水平的变化与 PFS 均呈正相关（$r$=0.62、0.58、0.68、0.53、0.53，均 $P < 0.05$）。反映免疫稳态向抗肿瘤表型倾斜，是预测 PFS 的敏感指标。

由此可见，外周血 NK 细胞基线水平及 CD8+细胞治疗后动态变化可作为免疫治疗疗效预测标志物，效果较好。本研究观察到治疗后 CD3+组间差异无统计学意义（$P > 0.05$），可能与以下因素有关：CD3+作为总 T 细胞标记物，其变化反映整体 T 细胞池规模；而 CD4+/CD8+亚群及 NK/B 细胞更能敏感体现免疫重建的功能性分化，且治疗 4 周后的单次监测可能不足以捕捉总 T 细胞的时序性波动，需延长观察周期验证。但研究样本量较小，尤其亚组分析效力不足，未纳入 PD-L1 表达、肿瘤突变负荷等关键协变量，可能影响结论普适性，且监测仅覆盖治疗 4 周期，更长时序缺失，导致研究结果存在一定局限性。

综上所述，晚期 NSCLC 患者接受免疫治疗后，外周血 CD4+、CD8+、NK 及 B 细胞的时序性上升是免疫重建成功的标志，其动态变化与 PFS 显著正相关。

**利益冲突**　所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**　沈利杰：酝酿和设计实验，实施研究，采集数据，分析/解释数据，起草文章，统计分析；全耕晓：酝酿和设计实验；王夏婷：采集数据；杨唯力：采集数据

## 参 考 文 献

[1] 朱行洲,刘霞,李晓彤,等.信迪利单抗联合化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中疗效及安全性分析[J].蚌埠医科大学学报,2025,50(4):458-464.

[2] 吕青芳,张鹏,李桂香.PD-1 单抗联合化疗对非小细胞肺癌患者淋巴细胞亚群的影响及疗效和预后的相关分析 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2025,32(1):73-78.

[3] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85-90,111.

[4] Hendriks L E L, Remon J, Faivre-Finn C, et al. Non-small-cell lung cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10: 71.

[5] 姚妮妮,曹晓红.信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展[J].临床肺科杂志,2025,30(3):444-448.

[6] 姜旭,陈佳娜,杨华夏.外周血免疫细胞亚群对非小细胞肺癌免疫治疗相关不良反应的预测作用[J].免疫学杂志,2025,41(7):495-500.

[7] Kim G D, Shin S I, Sun P, et al. Single-cell RNA sequencing of baseline PBMCs predicts ICI efficacy and IrAE severity in patients with NSCLC[J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(5): e011636.

[8] 薛畅,黄英丹,吴静怡.肿瘤细胞与 CD8+T 细胞状态的缠绕关系决定免疫治疗的动态反应[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2025,32(1):94-100.

[9] 李艳光,宋翔,牛洁婷,等.血清 NK 细胞活化性受体、γ干扰素与非小细胞肺癌患者病情程度、预后的相关性分析[J].中国现代医学杂志,2022,32(23):67-72.

[10] 李雅楠,张志,张玉娜,等.中晚期非小细胞肺癌患者外周血淋巴细胞亚群特点分析[J].河北医药,2024,46(9):1320-1323,1329.

[11] Faraoni E Y, O'Brien B J, Strickland L N, et al. Radiofrequency ablation remodels the tumor microenvironment and promotes neutrophil-mediated abscopal immunomodulation in pancreatic cancer [J]. Cancer Immunol Res, 2023, 11(1): 4-12.

[12] 刘沫然,肖锎,何欣,等.晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群与免疫治疗联合化疗的疗效关系[J].实用检验医师杂志,2024,16(2):129-132.

**收稿日期：2026-01-16**

**（本文编辑：钟美春）**