

# 外周血 T 细胞亚群和 NK 细胞检测在慢性髓系白血病中的临床研究

Clinical studies of peripheral blood T cell subsets and NK cell detection in chronic myeloid leukemia

迪丽娜孜·阿布来提 尼罗帕尔·吐尔逊 马丽娜 王欢 赵芳 秦玉婷 陈璐 郝建萍

Dilinazi, Abu Laiti Neropal. Turson Marina Wang Huan Zhao Fang Qin Yuting Chen Rong Hao Jianping

(新疆医科大学第一附属医院血液病中心 新疆乌鲁木齐 830054)

(Blood Disease Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054)

**摘要:** 目的: 分析慢性髓系白血病患者外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞检测的临床意义。方法: 选择 2019 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 50 例慢性髓系白血病患者组成疾病组, 另选取同期 50 名健康体检者组成健康组, 疾病组中包括 8 例急变期和 42 例慢性期, 慢性期中包括 15 例初治患者, 14 例伊马替尼治疗后首次获得完全细胞遗传学缓解 (CCyR0), 13 例获得完全遗传学缓解后持续应用伊马替尼治疗 > 12 个月 (CCyR12)。对比各组之间外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞检测结果。结果: 疾病组患者的各项 T 淋巴细胞亚群检测结果都较健康组更低, CCyR0 患者仅 CD4+T 细胞百分率降低,  $P < 0.05$ 。CCyR12 患者 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 检测数据低于健康组,  $P < 0.05$ 。CCyR0 患者 CD3+、CD4+ 治疗后的检测结果高于治疗前, CCyR12 患者和治疗前相比变化不明显。各组之间的 NK 细胞检测结果差异不大,  $P > 0.05$ 。急变期患者 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、NK 细胞检测结果低于初诊慢性期患者,  $P < 0.05$ 。结论: 慢性髓系白血病患者外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞检测可以评估疗效, 判断病情。

**Abstract:** Objective: To analyze the clinical significance of peripheral T lymphocyte subsets and NK cells in patients with chronic myeloid leukemia. Methods: Select 50 cases of chronic myeloid leukemia admitted from January 2019 to December 2022 disease group, 50 health examination in the health group, including 8 cases of acute change and 42 cases of chronic phase, the chronic period included 15 patients, 14 patients first complete cytogenetic remission (CCyR 0), 13 cases of continuous imatinib for > 12 months after complete genetic remission (CCyR12). The results of peripheral blood T lymphocyte subsets and NK cells were compared between the groups. Results: Lower results of all T lymphocyte subsets than healthy patients, and the percentage of CD4 + T cells decreased in CCyR 0 patients,  $P < 0.05$ . CCyR12 Patients' CD3 +, CD4 +, and CD4 + / CD8 + test data were lower than those in the healthy group, with  $P < 0.05$ . The test results after CD3 + and CD4 + treatment were higher than before treatment, and the CCyR12 patients did not change significantly compared with before treatment. There was little difference in NK cell test results between the groups, with  $P > 0.05$ . The results of CD3 +, CD4 +, CD4 + / CD8 + and NK cells in patients with acute change were lower than those in the initial chronic phase,  $P < 0.05$ . Conclusion: The peripheral blood T lymphocyte subset and NK cell test in chronic myeloid leukemia patients can evaluate the efficacy and determine the condition.

**关键词:** 慢性髓系白血病; 外周血 T 淋巴细胞亚群; NK 细胞

**Key words:** chronic myeloid leukemia; peripheral blood T lymphocyte subset; NK cells

慢性髓系白血病属于髓系造血干细胞恶性克隆性疾病, 当 Ph 染色体 t(9;22)(q34;q11) 易位时, 产生 BCR/ABL 融合基因, 之后编码出含酪氨酸激酶活性的 P210 蛋白<sup>[1]</sup>, 导致粒细胞出现异常增殖的情况。慢性髓系白血病发生发展的因素较多, 免疫功能低下也是其一, 但是, 疾病发生发展过程中细胞免疫状态十分复杂<sup>[2]</sup>, 此次研究主要是分析慢性髓系白血病患者外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞检测的临床意义, 选择 50 例对应患者和 50 名健康体检者作为研究对象, 详情见下。

## 1 资料及方法

### 1.1 资料

选择 50 例慢性髓系白血病患者组成疾病组 (收治时间: 2019 年 1 月至 2022 年 12 月), 选择同期在本院行健康体检且检查结果一切正常的 50 名体检者组成健康组。

健康组中男性: 女性=29: 21, 年龄 20~60 (48.63 ± 5.23) 岁。疾病组中男性: 女性=30: 20, 年龄 22~61 (48.59 ± 5.18) 岁; CML 分期: 8 例急变期, 42 例慢性期[15 例初治患者, 14 例伊马替尼治疗后首次获得完全细胞遗传学缓解 (CCyR0), 13 例获得完全遗传学缓解后持续应用伊马替尼治疗 > 12 个月 (CCyR12)]。两组资料中的性别比例、平均年龄经统计学分析, 得出  $P_{均} > 0.05$ 。

### 1.2 方法

采集疾病组 50 例患者的 3~4ml 清晨空腹肝素抗凝静脉血、健康体检者外周血, 采用流式细胞术检测 T 淋巴细胞亚群 (CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+) 以及 NK 细胞水平。抽取骨髓, 将骨髓分离出单个核细胞, 采取实时定量 PCR 检测法, 测定 BCR-ABL 融合基因的表达情况; 染色体核型分析。

1.3 观察指标  
对比各组别之间的 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞水平。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS25.0 版本的统计学软件处理文中数据, 其中计量资料符合正态分布, 用 “ $\bar{x} \pm s$ ” 表示, 两组间比较时采用独立样本 t 检验, 计数资料用 “[ (n, %) ]” 表示, 进行  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  代表对比数据存在统计学意义。

## 2 结果

分析表 1 数据可知, 初治慢性期患者、急变期患者的各项 T 淋巴细胞亚群检测结果都较健康组更低, CCyR0 患者只有 CD4+T 细胞百分率降低,  $P < 0.05$ 。CCyR12 患者 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 检测数据都低于健康组,  $P < 0.05$ 。CCyR0 患者 CD3+、CD4+ 治疗后的检测结果高于治疗前, CCyR12 患者和治疗前相比变化不明显。各组之间的 NK 细胞检测结果差异不大,  $P > 0.05$ 。急变期患者 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、NK 细胞检测结果低于初诊慢性期患者,  $P < 0.05$ 。

### 2 结果

分析表 1 数据可知, 初治慢性期患者、急变期患者的各项 T 淋巴细胞亚群检测结果都较健康组更低, CCyR0 患者只有 CD4+T 细胞百分率降低,  $P < 0.05$ 。CCyR12 患者 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 检测数据都低于健康组,  $P < 0.05$ 。CCyR0 患者 CD3+、CD4+ 治疗后的检测结果高于治疗前, CCyR12 患者和治疗前相比变化不明显。各组之间的 NK 细胞检测结果差异不大,  $P > 0.05$ 。急变期患者 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、NK 细胞检测结果低于初诊慢性期患者,  $P < 0.05$ 。

表 1 检测结果数据 (  $\bar{x} \pm s$  )

组别	例数 (n)	CD3+ (%)	CD4+ (%)	CD8+ (%)	CD4+/CD8+	NK (%)
初治慢性期	15	54.08 ± 4.39 <sup>a</sup>	26.68 ± 5.23 <sup>a</sup>	27.19 ± 5.86 <sup>a</sup>	0.98 ± 0.35 <sup>a</sup>	18.84 ± 6.56
CCyR0	14	60.86 ± 2.35 <sup>c</sup>	31.36 ± 4.24 <sup>c</sup>	29.89 ± 3.68	1.03 ± 0.18	19.02 ± 5.41

CCyR12	13	56.58 ± 4.47 <sup>a</sup>	27.36 ± 5.35 <sup>a</sup>	29.74 ± 6.08	0.96 ± 0.23 <sup>a</sup>	19.21 ± 6.12
急变期	8	48.08 ± 4.25 <sup>bd</sup>	22.74 ± 8.35 <sup>bc</sup>	26.58 ± 6.47 <sup>a</sup>	0.79 ± 0.36 <sup>bc</sup>	16.48 ± 4.81 <sup>bc</sup>
健康组	50	62.39 ± 5.74	35.68 ± 6.29	30.57 ± 4.35	1.20 ± 0.38	19.69 ± 5.24

注：和健康组对比，<sup>a</sup>P < 0.05，<sup>b</sup>P < 0.01；和初治慢性期对比，<sup>c</sup>P < 0.05，<sup>d</sup>P < 0.01

### 3 讨论

慢性髓系白血病常存在 T 淋巴细胞数目和功能异常变化的情况，T 淋巴细胞的起源是骨髓中的淋巴样干细胞，但发育成熟是在胸腺当中，负责细胞免疫功能，有免疫调节作用。全部种类的 T 淋巴细胞表面都会表达 CD3 分子，根据表面分子标记的差异性，进一步分为两个亚群（CD3+CD4+ 和 CD3+CD8+），CD4+ 细胞是一种辅助性 T 淋巴细胞，即辅助 B 淋巴细胞产生抗体，负责免疫监视作用，而 CD8+ 细胞是一种抑制性 T 淋巴细胞，可以介导靶细胞发挥恶性肿瘤细胞清除作用<sup>[9]</sup>。机体处于正常生理状态下时，CD4+ 和 CD8+ T 细胞可维持在一定比例下，保证正常细胞的免疫功能。NK 细胞是一种自然杀伤细胞，表达 CD16 和 CD56 分子，能对肿瘤细胞产生非特异性的直接杀伤作用<sup>[4]</sup>，在肿瘤免疫中，T 淋巴细胞有中心调控作用，而肿瘤患者一般处于 T 细胞免疫缺陷状态下。

此次研究结果显示，初治慢性期患者各项 T 淋巴细胞亚群检测结果都较健康组更低，提示慢性髓系白血病患者细胞免疫功能低下，但是疾病的进展可分为慢性期、加速期以及急变期，进入急变期后，骨髓、外周血的幼稚细胞增多明显，一般有 50% 的患者会在三个月内死亡<sup>[5]</sup>。急变期患者 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、NK 细胞检测结果低于初诊慢性期患者和健康体检者，慢性髓系白血病在发展期间，机体的免疫功能状态会持续的相互影响，进入到急变期后，免疫缺陷状态更加严峻，说明机体的免疫功能和疾病分期有一定的关联性。慢性髓系白血病治疗首选的一线治疗方案即 BCR-ABL 融合基因的靶向药物酪氨酸激酶抑制剂<sup>[6-7]</sup>，结果可见，CCyR0 患者 CD3+、CD4+ 治疗后的检测结果高于治疗前，CCyR12 患者和治疗前相比变化不明显，CD4+/CD8+ 比值在反映 T 淋巴细胞的免疫功能中敏感度更强<sup>[8]</sup>。CCyR12 患者虽然还处在完全细胞遗传学缓解状态，一些已经达到分子生物学反应，然而 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、NK 细胞检测结果低于初诊慢性期患者，有效治疗浓度的伊马替尼对体液免疫有抑制作用，同时部分影响细胞免疫，伊马替尼不但能杀伤白血病细胞，还可以抑制 T 细胞增殖<sup>[9]</sup>，长期使用可能对细胞免疫状态有影响，失去辅助清除微小残留灶的能力<sup>[10]</sup>，这也是缓解期患者复发的原因之一。

总之，慢性髓系白血病患者存在细胞免疫抑制紊乱的情况，免疫功能和疾病分期有一定的关联性，伊马替尼治疗初诊患者可以改

善细胞免疫功能，获得完全细胞遗传学缓解，但长期应用会发生细胞免疫功能抑制，进而导致疾病复发，定期检测外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞可以判断病情，评估治疗效果，可作为常年检测指标。

### 参考文献：

- [1] 吴晋周, 靳建旭. 紫草素诱导慢性髓系白血病细胞增殖抑制和凋亡的 PTEN 信号通路研究 [J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(2): 136-140.
- [2] 焦卫云, 刘媛媛, 鲍扬漪. Circ\_0013745 靶向调控 miR-126-5p 对慢性髓系白血病细胞 K562 的迁移、侵袭和增殖的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(1): 63-68, 73.
- [3] 蒋雅沁, 许娜, 刘晓力, 等. 酪氨酸激酶抑制剂治疗 P230 慢性髓系白血病临床疗效观察 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(6): 1752-1756.
- [4] 武坤, 晋臻, 李轶勋, 等. 沉默 DNMT1 减弱 WIF-1 基因启动子甲基化对慢性髓系白血病 K562 细胞生物学行为的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(6): 1768-1774.
- [5] 李琳, 何志凯, 夏云金, 等. PARP1、HSP70 和 HSPA8 基因在甲磺酸伊马替尼治疗的慢性髓系白血病患者中的表达及意义 [J]. 湖北医药学院学报, 2021, 40(2): 118-123.
- [6] HANAH KIM, MINA HUR, SUMI YOON, et al. Basophilia is one of the morphologic clues for diagnosis of chronic myeloid leukemia with variant manifestations [J]. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 2021, 81(5): 339-342.
- [7] 蒋雅沁, 王季石, 朱红倩. 酪氨酸激酶抑制剂治疗 1 例表达 e1a2 转录型慢性髓系白血病患者经验总结 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(14): 212-214.
- [8] 杨威, 张雄, 陈强萍, 等. BCR-ABL 融合基因 ABL 激酶区突变对慢性髓系白血病酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 耐药的研究 [J]. 包头医学院学报, 2019, 35(8): 31-32, 38.
- [9] 陈喜填, 夏维林, 郑小玲, 等. 实时荧光定量聚合酶链反应法监测慢性髓系白血病外周血 BCR-ABL 融合基因水平的价值研究 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(1): 11-15.
- [10] 吴婉儿, 许娜, 刘靓, 等. 酪氨酸激酶抑制剂对慢性髓系白血病免疫功能的影响 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(9): 729-732.