

恶性肿瘤患者免疫功能与抗核抗体的关系研究

李亚波¹, 林 云¹, 邹映东¹, 刘 骥^{2△}

(1. 云南省中医医院检验科, 昆明 650021; 2. 云南省昆明市第一人民医院耳鼻喉科 650011)

摘要:目的 探讨恶性肿瘤患者免疫功能与抗核抗体的关系。方法 采集 2010—2016 年云南省中医医院 190 例恶性肿瘤患者作为恶性肿瘤组, 选择同期 40 例体检健康者作为对照组。收集 2 组研究对象的血清抗核抗体(ANA)水平; 检测恶性肿瘤组患者外周血淋巴细胞亚群水平, 并按 ANA 水平分为 ANA 阳性组和阴性组, 比较 2 组患者淋巴细胞亚群水平。结果 ANA 滴度 $\geq 1:100$ 作为阳性判断标准时, 190 例恶性肿瘤组患者 ANA 阳性率为 34.2%, ANA 滴度 $>1:320$ 时, 阳性率为 24.2%。对照组 ANA 阳性率为 5.0%。2 种情况下, 2 组研究对象的 ANA 阳性率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。恶性肿瘤组患者 ANA 阴性组 $CD4^+/CD8^+$ 为 1.79(1.16, 2.11), 阳性组 $CD4^+/CD8^+$ 为 1.25(1.02, 1.56), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 恶性肿瘤患者体内存在以 ANA 升高为表现的自身免疫现象, ANA 阳性患者免疫功能处于抑制状态, 自身免疫反应导致阳性组和阴性组细胞免疫功能的差异。

关键词:恶性肿瘤; 自身免疫性疾病; 抗核抗体; 淋巴细胞亚群

中图法分类号: R446.63

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)01-0048-03

Relationship between immune function and antinuclear antibody in malignancy

LI Yabo¹, LIN Yun¹, ZOU Yingdong¹, LIU Ji^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650021, China; 2. Department of Otolaryngological, the First People's Hospital of Kunming, Kunming, Yunnan 650011, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between immune function and antinuclear antibody in malignancy. **Methods** The data of serum autoantibodies in 190 malignancy patients and 40 health people(control group) during 2010—2016 were collected. The differences of antibodies level between 2 groups were analyzed. The data of peripheral blood lymphocyte subsets in 190 malignancy patients were collected and divided into 2 groups according to the ANA levels: ANA positive group and ANA negative group. The differences of peripheral blood lymphocyte subsets level between 2 groups were analyzed. **Results** When the ANA $\geq 1:100$ as a positive criterion, the positive rate of ANA in 190 patients with malignant tumors was 34.2%. The ANA titer increased to 1:320, the positive rate was 24.2%. The positive rate of ANA in healthy control group was 5.0%. The positive rate of ANA in the above two criteria were significantly higher than that in healthy control group ($P < 0.05$). $CD4^+/CD8^+$ of ANA negative malignancy group was 1.79(1.16, 2.11), $CD4^+/CD8^+$ of ANA positive malignancy group was 1.25(1.02, 1.56), the level of $CD4^+/CD8^+$ had statistical difference between 2 groups($P < 0.05$). **Conclusion** Autoimmune phenomena exist in malignancy patients in the form of antinuclear antibody. The immune function of ANA-positive group is inhibited compared with ANA-negative group. The autoimmune reaction is the cause of the difference Possible Causes.

Key words: malignancy; autoimmune disease; antinuclear antibody; lymphocyte subsets

自身免疫功能受损与恶性肿瘤紧密相联, 两者都存在细胞调节受损。自身免疫性疾病的免疫失调引发自身反应性淋巴细胞增殖和自身抗体产生; 而恶性肿瘤细胞成熟和增殖的失调, 导致细胞生长失控, 恶性肿瘤相关抗原、肿瘤细胞破坏产生的自身抗原及治疗中引起的抗原均可造成宿主免疫反应, 表现为恶性肿瘤患者体内出现自身抗体, 目前两者的关系尚未完

全阐明。本研究分析恶性肿瘤患者血清自身抗体中的抗核抗体(ANA)水平, 探讨恶性肿瘤患者免疫功能与 ANA 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010—2016 年云南省中医院肿瘤科 190 例恶性肿瘤患者作为恶性肿瘤组, 年龄 35~60 岁, 其中乳腺癌 41 例, 肝癌 38 例, 肺癌 41 例,

宫颈癌 18 例,结肠癌 12 例,胃癌 10 例,甲状腺癌 14 例,鼻咽癌 8 例,舌癌 5 例,前列腺癌 3 例,以病理诊断为诊断标准且均确定。选择同期 40 例健康者(以健康体检结果为准)作为对照组,年龄 18~60 岁。

1.2 方法 ANA 检测使用间接免疫荧光法(IIF),初筛实验试剂购自德国欧蒙实验诊断公司,每个反应区包括 2 种抗原基质:HEp-2 细胞和猴肝组织冰冻切片,严格按照试剂操作说明书进行,标本按 1:100、1:320、1:1 000 稀释,采用荧光显微镜观察特异性荧光模式,滴度 $\geq 1:100$ 判断为阳性。淋巴细胞亚群检测仪器为美国 BD 公司 FACS Calibur 型流式细胞分析仪,所用试剂盒为 MultiTEST IMK 四色淋巴细胞亚群分析试剂盒,严格按照试剂操作说明书进行。

1.3 统计学处理 使用 PEMS3.2 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距表示 [$M(P_{25}, P_{75})$],组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组研究对象 ANA 阳性率结果比较 恶性肿瘤组 ANA 滴度 $\geq 1:100$ 及 ANA 滴度 $\geq 1:320$ 时,与对照组 ANA 阳性率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组研究对象 ANA 阳性率结果比较

组别	例数(n)	阳性数(n)	阳性率(%)
恶性肿瘤组	190	110	58.4
ANA 滴度 $\geq 1:100$		65	34.2
ANA 滴度 $\geq 1:320$		45	24.2
健康对照组	40	2	5.0

2.2 恶性肿瘤组各类患者 ANA 阳性率结果比较 见表 2。

表 2 恶性肿瘤组各类患者 ANA 阳性率结果比较

类别	例数(n)	阳性数(n)	阳性率(%)
乳腺癌	41	18	43.9
肝癌	38	12	31.6
肺癌	41	13	31.7
宫颈癌	18	7	38.9
结肠癌	12	5	41.7
胃癌	10	3	30.0
甲状腺癌	14	4	28.6
鼻咽癌	8	2	25.0
舌癌	5	1	20.0
前列腺癌	3	0	0.00

2.3 2 组研究对象 ANA 阳性患者抗体滴度分布结果比较 65 例 ANA 阳性的恶性肿瘤组患者抗体滴度为:1:100 有 19 例,占 29.2%;1:320 有 16 例,占 24.6%;1:1 000 有 15 例,占 23.1%; $\geq 1:1 000$ 有 15 例,占 23.1%。对照组 2 例 ANA 阳性者抗体滴度均为 1:100。

2.4 恶性肿瘤组患者 ANA 阳性组与 ANA 阴性组淋巴细胞亚群水平结果比较 ANA 阴性组与 ANA 阳性组 CD4⁺/CD8⁺ 比值结果比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余各项 2 组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、4。

表 3 恶性肿瘤组患者 ANA 阳性与阴性淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD19⁺ 结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	ANA 阴性组	ANA 阳性组	t	P
CD8 ⁺ 细胞(%)	64.95 \pm 13.68	67.12 \pm 9.97	0.760	0.448
CD4 ⁺ 细胞(%)	34.33 \pm 1.28	37.97 \pm 7.54	1.647	0.100
CD19 ⁺ 细胞(%)	13.31 \pm 7.20	13.15 \pm 7.23	0.096	0.924

表 4 恶性肿瘤组患者 ANA 阳性与阴性淋巴细胞亚群 CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	ANA 阴性组	ANA 阳性组	U	P
CD8 ⁺ 细胞(%)	22(19.0,32.0)	27.5(21.1,35.0)	1.692	1 0.055 3
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 细胞(%)	1.79(1.16,2.11)	1.25(1.02,1.56)	2.200	0.013 9

3 讨 论

由于健康者血清中也可检出 ANA,但效价较低,约为 1:100,偶尔可达 1:320,属于生理性自身抗体的一种,该抗体大多不引起自身免疫性疾病,但可协助清除衰老蜕变的自身成分。当 ANA 滴度 $> 1:320$ 提示自身免疫性疾病。本研究对 ANA 滴度 $\geq 1:100$ 且 $< 1:320$ 患者未能明确其 ANA 是病理性或生理性自身抗体,故统计分析时将 ANA 阳性判断标准分为:ANA $\geq 1:100$ 和 ANA $\geq 1:320$,分别与对照组进行比较,最大程度地降低生理性 ANA 对本研究的影响。当 ANA 滴度 $\geq 1:100$ 作为阳性判断标准时,本研究 190 例恶性肿瘤患者有 65 例血清中检测到 ANA,阳性率为 34.2%。ANA 滴度 $\geq 1:320$ 时,190 例恶性肿瘤患者有 46 例血清中检测到 ANA,阳性率为 24.2%,对照组阳性率为 5.0%。2 种判断标准下,ANA 阳性率与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。说明恶性肿瘤患者体内存在以 ANA 阳性为表现的自身免疫现象,与众多研究报道一致^[1-5]。

T 淋巴细胞亚群之间的细微平衡是维持免疫系统内部环境稳定的一个中心环节。CD3⁺ 细胞水平反映了机体总细胞免疫状态,CD4⁺ 细胞辅助机体完成抗肿瘤免疫;CD8⁺ 细胞可抑制机体的免疫应答;CD4⁺/CD8⁺ 保持动态平衡,维持机体细胞免疫功能

的稳定,当其比值降低,患者的免疫功能低下,从而有利于肿瘤的增殖^[6-7]。自身免疫性疾病多与自身抗体相关,但免疫调节与应答紊乱在发病机制起主导作用,故淋巴细胞水平与功能的改变是致使免疫病理损伤的重要因素,如系统性红斑狼疮活动期,CD4⁺/CD8⁺倒置。由此推测恶性肿瘤患者出现自身免疫现象时细胞免疫功能会受到一定影响,其淋巴细胞水平也会发生相应的变化。

本研究恶性肿瘤组患者 ANA 阳性组与 ANA 阴性组淋巴细胞亚群比较,CD3⁺细胞和 CD19⁺细胞的差异均无统计学意义($P>0.05$),说明 2 组 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的水平差异无统计学意义($P>0.05$),但 ANA 阳性组 CD4⁺/CD8⁺比值低于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CD4⁺细胞减少可使肿瘤细胞发生免疫逃逸,当机体发生免疫抑制状态时,CD8⁺细胞比例显著上升,CD8⁺细胞增多是引起细胞免疫损伤的基础,可通过 CD4⁺/CD8⁺比值而敏感反映,CD4⁺/CD8⁺细胞比值降低,说明机体免疫调节功能异常呈免疫抑制趋势^[8]。由此提示恶性肿瘤组患者 ANA 阳性与阴性比较,其免疫功能处于抑制状态,自身免疫反应是导致该差异的可能原因。钟智强等^[9]研究表明,自身抗体阳性慢性淋巴细胞白血病患者外周血红细胞(RBC)和血小板(PLT)计数低于阴性患者,自身免疫反应是慢性淋巴细胞白血病患者血细胞减少的因素之一^[9]。

肿瘤自身抗体主要包括肿瘤细胞表达分泌的抗体和免疫系统识别肿瘤细胞及肿瘤内环境异常分子改变后产生的抗肿瘤抗体。不同的自身抗体对肿瘤的发生、发展起不同的作用。其中,肿瘤细胞自行分泌或诱导产生的抗体可协助肿瘤逃避机体的免疫监视,造成肿瘤的生长;而免疫系统识别肿瘤抗原后产生的抗体可通过体液免疫抑制肿瘤的生长起到抗肿瘤的作用^[10-11]。有研究显示,乳腺癌切除术前 ANA 阳性患者较阴性患者术后 2 年的复发率和转移率都较高^[12]。可能原因为恶性肿瘤患者体内出现以 ANA 阳性为表现的自身免疫反应影响患者的细胞免疫功能,协助肿瘤逃避机体的免疫监视,导致肿瘤的生长。今后的研究拟对研究对象进行追踪观察并加入 CD4⁺、CD25⁺调节性 T(Treg)细胞,其具有免疫低反应性和免疫抑制性等 2 大功能特征,在维持机体免疫内环境稳定、防止自身免疫性疾病发生、调节肿瘤免疫等方面都起着重要的作用^[13]。通过研究 Treg 细胞

在恶性肿瘤 ANA 阳性和 ANA 阴性患者体内的表达情况,进一步研究 ANA 对恶性肿瘤的影响。

参考文献

- [1] 李波,李伯安.自身抗体检测在原发性肝癌诊断中的意义[J].中华检验医学杂志,2016,39(2):76-78.
- [2] 祁松楠,钱忠萍,顾国浩,等.肺癌血清自身抗体及其应用的研究进展[J].国际检验医学杂志,2014,35(18):2506-2509.
- [3] 赵冰冰,阳志军,王琪,等.多指标联合检测的液态悬浮芯片技术在卵巢恶性肿瘤诊断中的应用[J].中华妇产科杂志,2017,52(1):11-19.
- [4] LIU M, VARELA-RAMIREZ A, LI J T, et al. Humoral autoimmune response to nucleophosmin in the immunodiagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2015, 33(5):2245-2252.
- [5] ZOU H Y, GU X, YU W Z, et al. Detection of serum anti-nuclear antibodies in lymphoma patients[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4):16546-16552.
- [6] 王俞,崔书中.恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展[J].中国肿瘤临床,2014,41(13):876-879.
- [7] 张瑞萍,徐冰心,王社论,等.恶性肿瘤患者外周血调节性 T 细胞及 Th1, Th2 细胞的检测和临床意义[J].中国临床医学杂志,2012,19(6):602-604.
- [8] MONTOYA M C, SANCHO D, VICENTE-MANZANARES M, et al. Cell adhesion and polarity during immune interactions[J]. Immunol Rev, 2002, 186(23):68-82.
- [9] 钟智强,吴书玲,孙明洪,等.自身免疫抗体检测在恶性血液疾病的临床应用研究[J].浙江临床医学杂志,2017,19(5):817-823.
- [10] FERNANDEZ-MADRID F, MAROUN M C. Autoantibodies in breast cancer[J]. Adv Clin Chem, 2014, 64(10):221-240.
- [11] GRANGE L, DALAI M, NUSSENBLATT R B, et al. Autoimmune retinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(2):266-272.
- [12] 马凯,郎筠渊.自身免疫性疾病实验诊断学[M].北京:人民军医出版社,2014:312-315.
- [13] SHALEV I, SCHMELZLE M, ROBSON S C, et al. Making sense of regulatory T cell suppressive function[J]. Semin Immunol, 2011, 23(4):282-292.

(收稿日期:2018-06-15 修回日期:2018-09-02)