

· 论著 ·

不同血液系统恶性肿瘤NK细胞水平及其受体表达

刘进伟*

河南科技大学第一附属医院检验科(河南 洛阳 471003)

【摘要】目的 探讨自然杀伤细胞(NK)细胞水平及其受体在不同血液系统恶性肿瘤患者中的表达。方法 选取2021年1月至2022年6月河南科技大学第一附属医院收治的血液系统恶性肿瘤患者共计68例,按照疾病类型的不同分成淋巴瘤组(22例)、白血病组(26例)与骨髓增生异常综合征(MDS)组(20例),另选取同期接受体检的健康体检者(30例)作为对照组,比较各组NK细胞水平、活化性受体(NKG2D)表达、抑制性受体(NKG2A)表达、胞质穿孔素表达及颗粒酶-β表达。结果 治疗前,淋巴瘤组、白血病组NK细胞水平、胞质穿孔素表达、颗粒酶-β表达较MDS组、对照组更低($P>0.05$),淋巴瘤组NKG2D表达、颗粒酶-β表达较白血病组更低($P<0.05$),淋巴瘤组、白血病组NK细胞水平、胞质穿孔素表达比较差异无统计学意义($P>0.05$),MDS组NK细胞水平、胞质穿孔素表达、颗粒酶-β表达与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),MDS组NKG2D表达较对照组更低($P<0.05$),MDS组NKG2D表达与淋巴瘤组、白血病组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,淋巴瘤组、白血病组NK细胞水平、NKG2D表达、胞质穿孔素表达、颗粒酶-β表达上调($P<0.05$),MDS组NKG2D表达上调($P<0.05$),治疗后淋巴瘤组、白血病组、MDS组NK细胞水平、NKG2D表达、胞质穿孔素表达、颗粒酶-β表达与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前后淋巴瘤组、白血病组、MDS组NKG2A表达与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 淋巴瘤、白血病患者NK细胞水平、NKG2D表达、胞质穿孔素表达及颗粒酶-β表达与健康人群存在差异,经治疗后可升高至正常范围,而MDS患者仅有NKG2D表达低于健康人群,同样可在治疗后升高。

【关键词】血液系统恶性肿瘤;淋巴瘤;白血病;骨髓增生异常综合征;自然杀伤细胞;受体表达

【中图分类号】R733.4

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.7.050

NK Cell Level and Its Receptor Expression in Patients with Different Hematological Malignancies

LIU Jin-wei*

Clinical Laboratory of the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To explore the expression of natural killer cell (NK) cell level and its receptor in patients with different hematological malignancies. *Methods* A total of 68 patients with hematological malignancies who were admitted in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from January 2021 to June 2022 were selected, and divided into lymphoma group (22 cases), leukemia group (26 cases) and myelodysplastic syndrome (MDS) group (20 cases) by the different types of diseases. In addition, the healthy people who were received physical examination at the same time (30 cases) were selected as the control group, and the NK cell level of each group was compared expression of activated receptor (NKG2D), inhibitory receptor (NKG2A), cytoplasmic perforin and granzyme-β expression. *Results* Before treatment, NK cell level, cytoplasmic perforin expression and granzyme-β expression in lymphoma group and leukemia group were lower than those in MDS group and control group ($P<0.05$). The expression of NKG2D and granzyme-β in lymphoma group was lower than that in leukemia group ($P<0.05$). There was no significant difference in NK cell level and expression of cytoplasmic perforin between lymphoma group and leukemia group ($P>0.05$), there was no significant difference between MDS group and the control group in the level of NK cell, expression of cytoplasmic perforin and granzyme-β ($P>0.05$). The expression of NKG2D in MDS group was lower than that in control group ($P<0.05$), and there was no significant difference between the expression of NKG2D in MDS group and lymphoma group and leukemia group ($P>0.05$). After treatment, NK cell level, NKG2D expression, cytoplasmic perforin expression and granzyme-β in lymphoma group and leukemia group were up-regulated ($P<0.05$), NKG2D expression was up-regulated in MDS group ($P<0.05$). There was no significant difference in lymphoma group, leukemia group and MDS group and the control group after treatment of NK cell level, NKG2D expression, cytoplasmic perforin expression and granzyme-β ($P>0.05$). There was no significant difference in the expression of NKG2A between the lymphoma group, leukemia group and MDS group and the control group before and after treatment ($P>0.05$). *Conclusion:* There are differences in NK cell level, NKG2D expression, cytoplasmic perforin expression and granzyme-β expression between patients with lymphoma and leukemia and healthy people, it can rise to the normal range after treatment. However, the expression of NKG2D in MDS patients is lower than that in healthy people, which can also increase after treatment.

Keywords: Hematological Malignancy; Lymphoma; Leukemia; Myelodysplastic Syndrome; Natural Killer Cells; Receptor Expression

淋巴瘤、白血病与骨髓增生异常综合征(MDS)均为临床常见的血液系统恶性肿瘤类型,患者多存在免疫功能紊乱现象,导致免疫系统难以有效发现并清除患者体内异常细胞,不利于其病情控制^[1]。自然杀伤细胞(NK)作为机体内重要的免疫细胞之一,担负着抗肿瘤、抗感染、免疫调节等作用,能够识别并杀伤部分肿瘤细胞,抑制其生长增殖速度^[2]。随着检测技术的进步,人们发现肿瘤细胞可通过调控NK细胞受体表达来干扰其抗肿瘤效果,深入分析不同血液系统恶性肿瘤患者体内的NK细胞变化,有助于临床上开展针对性治疗措施,纠正患者免疫功能紊乱问题,增强机体对恶性肿瘤的识别和杀伤能力^[3-4]。本研究通过对68例血液系统恶性肿瘤患者、30例健康体检者进行分析,旨在探讨NK细胞水平及其受体在不同血液系统恶性肿瘤患者中的表达,详情如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南科技大学第一附属医院2021年1月至2022年6月收治的68例血液系统恶性肿瘤患者,按照疾病类型的不同分成淋巴瘤组($n=22$)、白血病组($n=26$)与MDS组($n=20$)。

纳入标准:研究开展前未接受过相关治疗;预计生存周期>3个月;患者知情同意。排除标准:合并其他恶性肿瘤者;合并精神疾病、痴呆、意识不清者;合并免疫缺陷病者。其中,淋巴瘤组男性10例,女性12例,年龄29~71岁,平均年龄(55.37 ± 6.20)岁;白血病组男性14例,女性12例,年龄32~70岁,平均年龄(55.89 ± 6.13)岁;MDS组男性10例,女性10例,年龄28~73岁,平均年龄(55.56 ± 6.34)岁。另选取同期接受体检的健康体检者($n=30$)作为对照组,其中男性15例,女性15例,年龄30~74岁,

【第一作者】刘进伟,男,主管技师,主要研究方向:血液学。E-mail: 446713898@qq.com

【通讯作者】刘进伟

平均年龄(55.93±6.19)岁。在上述基线资料上, 各组患者比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性。

1.2 方法 所有患者均接受化疗、免疫治疗等血液恶性肿瘤常规治疗措施, 抽取患者治疗前、治疗3个月后的空腹静脉血3mL, 并抽取对照组体检当天的空腹静脉血3mL, 采用流式细胞检测仪测定血液样本中的NK细胞水平、活化性受体(NKG2D)表达、抑制性受体(NKG2A)表达、胞质穿孔素表达、颗粒酶-β表达; 测定时严格按照仪器说明书进行操作, 并确保检测试剂未被污染、未过期; 采用计算机软件分析测定结果, 使其以百分率表示。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述, 行t检验, 计数资料用率描述, 行 χ^2 检验, 以P<0.05说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组NK细胞水平比较 治疗前, 淋巴瘤组、白血病组NK细胞水平较MDS组、对照组更低(P<0.05), 淋巴瘤组、白血病组NK细胞水平比较差异无统计学意义(P>0.05), MDS组NK细胞水平与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后, 淋巴瘤组、白血病组NK细胞水平较治疗前提高(P<0.05), 淋巴瘤组、白血病组、MDS组NK细胞水平与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

2.2 四组NK细胞NKG2D表达比较 治疗前, 淋巴瘤组、白血病组、MDS组NKG2D表达较对照组更低(P<0.05), 淋巴瘤组NKG2D表达较白血病组更低(P<0.05), 淋巴瘤组、MDS组NKG2D表达比较差异无统计学意义(P>0.05), 白血病组、MDS组NKG2D表达比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后, 淋巴瘤组、白血病组、MDS组NKG2D表达较治疗前上调(P<0.05), 淋巴瘤组、白血病组、MDS组NKG2D表达与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

2.3 四组NK细胞NKG2A表达比较 治疗前后淋巴瘤组、白血病组、MDS组NKG2A表达与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

2.4 四组NK细胞胞质穿孔素表达比较 治疗前, 淋巴瘤组、白血病组NK细胞胞质穿孔素表达较MDS组、对照组更低(P<0.05), 淋巴瘤组、白血病组NK细胞胞质穿孔素表达比较差异无统计学意义(P>0.05), MDS组NK细胞胞质穿孔素表达与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后, 淋巴瘤组、白血病组NK细胞胞质穿孔素表达较治疗前上调(P<0.05), 淋巴瘤组、白血病组、MDS组NK细胞胞质穿孔素表达与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表4。

2.5 四组NK细胞颗粒酶-β表达比较 治疗前, 淋巴瘤组、白血病组NK细胞颗粒酶-β表达较MDS组、对照组更低(P<0.05), 淋巴瘤组NK细胞颗粒酶-β表达较白血病组更低(P<0.05), MDS组NK细胞颗粒酶-β表达与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后, 淋巴瘤组、白血病组NK细胞颗粒酶-β表达较治疗前上调(P<0.05), 淋巴瘤组、白血病组、MDS组NK细胞颗粒酶-β表达与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

表1 四组NK细胞水平比较(%)

组别	例数	治疗前	治疗后	t	P
淋巴瘤组	22	8.03±2.65	15.22±4.53	6.426	0.000
白血病组	26	9.18±2.97	14.37±4.21	5.136	0.000
MDS组	20	14.77±4.52	15.03±4.77	0.177	0.861
对照组	30	14.62±4.30			
F				23.382	0.240
P				0.000	0.787

表2 四组NK细胞NKG2D表达比较(%)

组别	例数	治疗前	治疗后	t	P
淋巴瘤组	22	40.75±11.92	62.85±12.09	6.105	0.000
白血病组	26	51.56±15.30	65.57±12.45	3.622	0.001
MDS组	20	45.28±13.51	61.17±13.28	3.751	0.001
对照组	30	67.28±13.45			
F				3.744	0.722
P				0.029	0.490

表3 四组NK细胞NKG2A表达比较(%)

组别	例数	治疗前	治疗后	t	P
淋巴瘤组	22	21.19±6.10	18.87±4.60	1.424	0.162
白血病组	26	19.83±5.22	18.62±4.77	0.873	0.387
MDS组	20	18.25±5.37	21.22±5.64	1.706	0.096
对照组	30	20.12±6.04			
F				1.464	1.767
P				0.239	0.179

表4 四组NK细胞胞质穿孔素表达比较(%)

组别	例数	治疗前	治疗后	t	P
淋巴瘤组	22	46.79±15.25	73.16±15.28	5.729	0.000
白血病组	26	53.04±18.12	67.62±16.05	3.071	0.003
MDS组	20	69.74±15.22	74.27±18.29	0.851	0.400
对照组	30	71.85±13.32			
F				10.904	1.110
P				0.000	0.036

表5 四组NK细胞颗粒酶-β表达比较(%)

组别	例数	治疗前	治疗后	t	P
淋巴瘤组	22	13.89±4.06	45.31±13.09	10.753	0.000
白血病组	26	26.58±7.57	40.25±12.17	4.863	0.000
MDS组	20	39.95±10.41	41.43±12.58	0.405	0.688
对照组	30	46.03±14.19			
F				60.261	1.020
P				0.000	0.366

3 讨论

血液系统恶性肿瘤的诱发因素包括先天性基因缺陷、辐射、环境污染等，患者血液内出现异常细胞，并发生不受控制的恶性增殖，引起贫血、出血、无痛性淋巴结肿大等症状，随着病情发展，肿瘤细胞可侵犯全身组织器官，极大缩短患者生存周期^[5-6]。机体免疫系统对血液系统恶性肿瘤的控制有着重要意义，而NK细胞作为天然免疫应答的主要效应细胞之一，能够识别并杀伤肿瘤细胞，发挥抗肿瘤作用^[7-8]。

刘俊闪等^[9]对84例白血病患者进行分析，通过流式细胞术检测发现患儿的NK细胞水平偏低，且在异体造血干细胞移植成功后，患儿NK水平升高至与正常组无显著差异。从本研究结果可知，治疗前淋巴瘤组、白血病患者NK细胞水平较MDS组、对照组更低，治疗后较治疗前有所升高，且与对照组比较差异无统计学意义，这与既往研究结果一致，提示淋巴瘤及白血病患者体内存在NK细胞数量减少的情况。推测其原因，淋巴瘤患者、白血病患者体内NK细胞增殖能力下降，凋亡数量增加，导致机体内成熟NK细胞的比例下降，可影响机体免疫功能，使其难以准确识别、杀灭肿瘤细胞^[10-11]。NKG2D可激活NK细胞对肿瘤细胞的裂解作用，增强其抗肿瘤活性^[12]。雷泽洪等^[13]在研究中指出，恶性肿瘤患者体内NKG2D表达降低，与恶性肿瘤的发生、发展存在密切关系，可将其用于指导临床治疗、评估患者预后。本研究中，治疗前淋巴瘤组、白血病患者、MDS组NKG2D表达较对照组更低，淋巴瘤组NKG2D表达较白血病患者更低，治疗后较治疗前有所上调，且与对照组比较差异无统计学意义，这与既往研究结果一致。分析其原因，淋巴瘤、白血病、MDS患者受到肿瘤微环境影响，NK细胞内的SMAD蛋白磷酸化，造成NKG2D表达减弱，可导致患者体内NK细胞功能的正常发挥受限，影响其免疫活性和抗肿瘤作用^[14-15]。本研究结果显示，治疗前后淋巴瘤组、白血病患者、MDS组NKG2A表达与对照组比较差异无统计学意义，提示淋巴瘤、白血病、MDS患者NK细胞NKG2A表达所受影响相对更小。

NK细胞胞质穿孔素具有细胞毒作用，能够发挥聚合作用，使肿瘤细胞表面出现小孔，从而介导NK细胞对肿瘤细胞的杀伤效应^[16]；NK细胞颗粒酶-β是一种细胞浆颗粒，能够激发细胞内连锁反应，加快肿瘤细胞DNA降解，促进肿瘤细胞死亡、裂解^[17-18]。本研究中，治疗前淋巴瘤组、白血病患者NK细胞胞质穿孔素表达较MDS组、对照组更低，治疗后较治疗前有所上调，且与对照组比较差异无统计学意义。此外，治疗前淋巴瘤组、白血病患者NK细胞颗粒酶-β表达较MDS组、对照组更低，淋巴瘤组NK细胞颗粒酶-β表达较白血病患者更低，治疗后较治疗前有所上调，且与对照组比较差异无统计学意义。提示淋巴瘤、白血病患者体内NK细胞胞质穿孔素及颗粒酶-β表达下降，导致NK细胞对肿瘤细胞的杀伤效果减弱，可使肿瘤细胞获得免疫逃避，并在过度增殖后浸润其他组织器官，加重患者病情^[19-20]。

综上所述，淋巴瘤、白血病患者免疫功能紊乱与NK细胞水平、NKG2D表达、胞质穿孔素表达及颗粒酶-β表达降低有关，MDS患者则与NKG2D表达降低有关，患者接受治疗后能够适当上调相关表达，可通过测定NK细胞水平及其受体表达来指导治疗、评估疗效。

参考文献

- [1] 王国征, 肖瀚, 吴远彬, 等. 急性白血病KGIa细胞抗原对外周血单个核细胞杀伤活性和T细胞受体V α β T细胞增殖的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(16): 2189-2194.
- [2] 唐冰, 李永格, 程琳, 等. 上调急性淋巴细胞白血病中细胞因子信号传导抑制因子3的表达促进NK细胞杀伤活性的机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(2): 400-406.
- [3] 石涛, 高艳, 凡磊, 等. H19靶向miR-130-5p调控自然杀伤细胞对前列腺癌细胞的杀伤作用[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(24): 5254-5259.
- [4] 成增, 邱辉. 原发性肝癌癌患者外周血中T细胞及NK细胞的水平变化和临床意义探讨[J]. 贵州医药, 2022, 46(8): 1265-1266.
- [5] 朱欣颖, 刘欣, 王兴兵, 等. 靶向CD7的嵌合抗原受体NK-92MI细胞对CD7阳性血液系统恶性肿瘤细胞的杀伤作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(4): 1367-1375.
- [6] 钱文斯, 沈琳, 乌丽盼·甫拉提, 等. 侵袭性NK细胞白血病22例临床特征和预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(5): 413-418.
- [7] 栗朋辉. T淋巴细胞亚群、NK细胞及血小板活化指标在弥漫性大B细胞淋巴瘤患者诊疗中的应用[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2022, 34(5): 566-571.
- [8] 李杜娟, 康红, 张雷, 等. CD20或CD79 α 异常表达的成熟T/NK细胞淋巴瘤临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(5): 413-418.
- [9] 刘俊闪, 王国锋, 郭明发. 调节性T细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞亚群在白血病患者中表达及意义[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(22): 3824-3826.
- [10] 鲁玮玮, 张建军, 陈万涛. 恶性肿瘤细胞来源的外泌体调控自然杀伤细胞活性的相关机制[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2021, 41(5): 659-664.
- [11] 何小珍, 周雁, 张元亮, 等. 非平面多环芳烃[4]helicenium通过促进凋亡选择性杀伤血液恶性肿瘤细胞[J]. 肿瘤, 2020, 40(9): 589-601.
- [12] 阿迪娜·乌提库尔, 石雨薇. 急性淋巴细胞白血病患者外周血中KIR2DL4的表达及其对NK细胞杀伤功能的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(3): 450-455.
- [13] 雷泽洪, 林忠顺, 李荣岗, 等. 胃癌患者外周血T淋巴细胞亚群及NK细胞受体表达水平分析[J]. 中国医学创新, 2022, 19(8): 19-23.
- [14] 李珊, 洪鸣, 张晶晶, 等. 初诊骨髓增生异常综合征患者自然杀伤细胞分布特点及与预后的相关性[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 196-201.
- [15] 赵超越, 王琨, 胡慧瑾, 等. 不同预后骨髓增生异常综合征患者T淋巴细胞亚群的分析[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(10): 125-127, 82.
- [16] 李雯雯, 周章军. 胸腺依赖淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞活性检测在不同化疗疗效弥漫大B细胞淋巴瘤患者中的表达分析[J]. 中国当代医药, 2022, 29(27): 63-66.
- [17] 姚琳芳, 王菊英, 苏明, 等. 高表达Ga1-9的肝癌血浆外泌体诱导自然杀伤细胞功能失调的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(6): 698-702.
- [18] 曾海荣, 黄丹, 张建军, 等. 外周血NK细胞、CD8⁺(+) T淋巴细胞水平预测早期卵巢癌患者腹腔镜术后淋巴结转移分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(14): 1684-1688.
- [19] 李丽芳, 戴献利, 侯志华, 等. 化疗对非小细胞肺癌患者外周血NK细胞受体表达的影响及其临床意义[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(2): 208-213.
- [20] 康迪, 徐国亭, 曹喜华, 等. 鞘内吗啡泵联合无线自控镇痛泵对于晚期癌痛患者的疗效及对T淋巴细胞亚群和NK细胞的影响[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(6): 1041-1044.

(收稿日期: 2023-04-25)

(校对编辑: 韩敏求)