

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.23.012
文章编号: 1005-8982 (2022) 23-0067-06

临床研究·论著

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*

李艳光, 宋翔, 牛洁婷, 唐国杰

(沧州市中心医院 胸外科, 河北 沧州 061000)

摘要: **目的** 分析血清NK细胞活化性受体(NKG2D)、 γ 干扰素(IFN- γ)与非小细胞肺癌(NSCLC)患者病情程度、预后的相关性。**方法** 选取沧州市中心医院2020年5月—2021年5月收治的NSCLC患者150例为研究对象,根据TNM分期标准分为I、II期组50例和III、IV期组100例。比较两组患者的血清NKG2D、IFN- γ 、肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、细胞角质蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、糖类抗原125(CA125)]及6个月内病死率;采用Pearson法检验血清NKG2D、IFN- γ 与肿瘤标志物的相关性;比较不同预后NSCLC患者血清NKG2D、IFN- γ ;绘制ROC曲线,分析血清NKG2D、IFN- γ 及两者联合预测NSCLC患者预后的价值。**结果** III、IV期组血清NKG2D[(67.12 \pm 5.28)%]低于I、II期组[(81.50 \pm 7.33)%]($P < 0.05$),血清IFN- γ [(23.67 \pm 5.74)ng/mL]、CEA[(43.76 \pm 6.48)ng/mL]、CA125[(35.62 \pm 6.03)u/mL]、CYFRA21-1[(11.69 \pm 1.86)ng/mL]高于I、II期组[(17.91 \pm 4.82)ng/mL、(21.53 \pm 4.62)ng/mL、(23.59 \pm 5.17)u/mL、(6.84 \pm 1.12)ng/mL]($P < 0.05$)。Pearson相关性分析显示,血清NKG2D与CEA($r = -0.683$)、CA125($r = -0.615$)、CYFRA21-1($r = -0.704$)均呈负相关($P < 0.05$);IFN- γ 与CEA($r = 0.512$)、CA125($r = 0.439$)、CYFRA21-1($r = 0.543$)均呈正相关($P < 0.05$)。150例NSCLC患者病死率为22.67%(34/150)。III、IV期组6个月内病死率为28.00%(28/100),I、II期组6个月内病死率为12.00%(6/50),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.868$, $P = 0.027$)。死亡组血清NKG2D[(58.58 \pm 5.62)%]低于非死亡组[(84.23 \pm 4.39)%]($P < 0.05$),血清IFN- γ [(29.93 \pm 3.17)ng/mL]高于非死亡组[(20.95 \pm 2.20)ng/mL]($P < 0.05$)。ROC曲线显示,IFN- γ 、NKG2D及两者联合预测NSCLC患者预后的AUC分别为0.780(95%CI: 0.673, 0.942)、0.820(95%CI: 0.675, 0.955)、0.860(95%CI: 0.761, 0.984),敏感性分别为78.1%(95%CI: 0.648, 0.892)、82.6%(95%CI: 0.713, 0.955)、86.5%(95%CI: 0.752, 0.978),特异性为51.3%(95%CI: 0.443, 0.714)、53.6%(95%CI: 0.467, 0.735)、41.5%(95%CI: 0.328, 0.616)。**结论** 血清NKG2D、IFN- γ 与NSCLC患者病情程度、肿瘤标志物水平有关,且两者联合检测可有效预测患者早期预后。

关键词: 非小细胞肺癌;NK细胞活化性受体; γ 干扰素;病情程度;相关性

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Correlation analysis of serum NKG2D and IFN- γ levels with disease severity and prognosis of patients with non-small cell lung cancer*

Yan-guang Li, Xiang Song, Jie-ting Niu, Guo-jie Tang

(Department of Thoracic Surgery, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation of serum NK cell activation receptor (NKG2D) and IFN- γ (IFN- γ) levels with the severity and prognosis of non-small cell lung carcinoma (NSCLC) patients. **Methods** A total

收稿日期: 2022-06-14

* 基金项目: 河北省2021年度医学科学研究课题计划(No:20211362)

[通信作者] 宋翔, E-mail: xiangsvit@163.com

of 150 NSCLC patients admitted to Cangzhou Central Hospital from May 2020 to May 2021 were selected as research subjects and divided into group I/II (50 cases) and group III/IV (100 cases) according to TNM staging criteria. The two groups of serum NKG2D, IFN- γ , tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), human cytokeratin 21-1 fragment (CYFRA21-1), sugar antigen 125 (CA125)], and 6-month survival rate were recorded. Bivariate Pearson linear correlation was used to test serum NKG2D, IFN- γ , and tumor markers. the serum levels of NKG2D and IFN in different prognosis NSCLC patients were compared to draw the ROC curve, and the value of serum NKG2D, IFN- γ and both combined to predict the prognostic value of NSCLC patients were analyzed.

Results Serum NKG2D in stage III/IV group [(67.12 \pm 5.28)%] was lower than that in stage I/II group [(81.50 \pm 7.33)%] ($P < 0.05$). Serum IFN- γ [(23.67 \pm 5.74)ng/mL], CEA [(43.76 \pm 6.48)ng/mL], CA125 [(35.62 \pm 6.03)u/mL], CYFRA21-1 [(11.69 \pm 1.86) ng/mL] in stage III/IV group were higher than those in stage I/II group [(17.91 \pm 4.82) ng/mL, (21.53 \pm 4.62) ng/mL, (23.59 \pm 5.17) u/mL, (6.84 \pm 1.12) ng/mL] ($P < 0.05$); Pearson correlation analysis showed that serum NKG2D was negatively correlated with CEA level ($r = -0.683$), CA125 level ($r = -0.615$), and CYFRA21-1 level ($r = -0.704$) ($P < 0.05$). IFN- γ was positively correlated with CEA level ($r = 0.512$), CA125 level ($r = 0.439$), and CYFRA21-1 level ($r = 0.543$) ($P < 0.05$). The overall mortality rate in 150 patients with NSCLC was 22.67%(34/150). The mortality rates within six months in the stage III/IV group were 28.00% (28/100), while those in the stage I/II group were 12.00% (6/50) within six months. The difference was statistically significant with χ^2 test ($\chi^2 = 4.868$, $P = 0.027$). Serum NKG2D [(58.58 \pm 5.62) %] in the death group was lower than that in the non-death group [(84.23 \pm 4.39) %], and serum IFN- γ [(29.93 \pm 3.17) ng/mL] was higher than that in the non-death group [(20.95 \pm 2.20) ng/mL] ($P < 0.05$). The ROC curve results showed that the AUC of IFN- γ , NKG2D, and both combined outcome prediction outcomes was 0.780 (95% CI: 0.673, 0.942), 0.820 (95% CI: 0.675, 0.955), and 0.860 (95% CI: 0.761, 0.984) in NSCLC patients, respectively; the sensitivity were 78.1% (95% CI: 0.648, 0.892), 82.6% (95% CI: 0.713, 0.955), 86.5% (95% CI: 0.752, 0.978); the specificity were 51.3% (95% CI: 0.443, 0.714), 53.6% (95% CI: 0.467, 0.735), 41.5% (95% CI: 0.328, 0.616).

Conclusion The levels of serum NKG2D and IFN- γ are related to the severity of NSCLC and the levels of tumor markers, and the combination of the two can effectively predict the early prognosis of NSCLC.

Keywords: carcinoma, non-small-cell lung; NK cell activating receptor; IFN- γ ; degree of disease; correlation

非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 在原发性肺癌中最常见, 发生率约为 80% ~ 85%, 其中 75% 左右的患者确诊时已处于中晚期, 预后较差^[1]。手术是目前治疗肺癌的主要方式, 早期诊断、准确分期是保障疗效的前提。临床至今尚缺乏检测 NSCLC 敏感性较高的指标, 比较常见的包括癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1 (cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 等肿瘤标志物^[2]。研究^[3]发现, 机体 T 淋巴细胞参与的免疫应答是控制肿瘤生长、杀灭肿瘤细胞的重要途径。 γ 干扰素 (Interferon γ , IFN- γ) 是由 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群 Th1 分泌, 能激活效应细胞, 提高自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell)、巨噬细胞和 T 淋巴细胞等活性, 通过免疫机制杀伤肿瘤细胞^[3]。现代免疫学研究提出, 机体处于应激或感染状态下, 体内一

些细胞受体可产生相关的分子调节免疫功能^[4]。NK 细胞活化性受体 (NKG2D) 是对细胞免疫调节最有效的受体之一, 广泛表达于 NK 细胞、 γ 细胞中。有研究指出, NKG2D 可通过免疫应答调节 T 细胞、NK 细胞、树突状细胞、巨噬细胞, 从而影响机体免疫状态^[5]。目前国内外针对 NKG2D、IFN- γ 与 NSCLC 相关性的研究不多。本研究探讨血清 NKG2D、IFN- γ 水平与 NSCLC 患者病情程度、预后的相关性, 旨在寻找更有效、准确的预测指标。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究属于前瞻性研究, 且获得沧州市中心医院医学伦理委员会审查批准。选取沧州市中心医院 2020 年 5 月—2021 年 5 月收治的 NSCLC 患者 150 例为研究对象, 根据 TNM 分期标准分为 I、II 期组 50 例, III、IV 期组 100 例。I、II 期组男性 34 例, 女性 16 例; 年龄 39 ~ 70 岁, 平均 (54.69 \pm 7.94) 岁;

病理类型:鳞状细胞癌 13 例,腺癌 21 例,腺鳞癌 16 例。Ⅲ、Ⅳ期组男性 71 例,女性 29 例;年龄 38 ~ 72 岁,平均(54.87 ± 8.12)岁;病理类型:鳞状细胞癌 27 例,腺癌 43 例,腺鳞癌 30 例。两组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)》^[6]的诊断标准,并有明确的病理结果;均为原发性肺癌;年龄 > 18 岁;在初次治疗前有血清指标检测结果;造血功能正常;患者对本研究知情同意并自愿签署知情同意书。排除标准:造血功能异常;心肝肾脏器功能不正常;有严重感染性疾病、免疫系统疾病;有化疗或靶向治疗史。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 FACSC Calibur 型流式细胞仪(美国 BD 公司),Centrifuge 5430 高速冷冻离心机、微量移液器(德国 Eppendorf 公司),海尔 DW-86L288 型(上海领德仪器有限公司),UniCel DxI 800 Access 全自动化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特公司)。鼠免疫球蛋白(Immunoglobulin G, IgG)、鼠抗人抗 NKG2D PERCP-CY5.5 抗体、鼠抗人 CD3-FITC、鼠抗人 CD8-PE-CY7、鼠抗人 CD56-PE、细胞因子刺激剂、细胞固定破膜剂(美国 CST 生物科技有限公司),96 孔酶联免疫吸附试验(ELISA)板(美国 R&D 公司),Ficoll 淋巴细胞分离液(北京 Solarbio 化学试剂公司),ELISA 试剂盒(武汉中美科技公司)。

1.2.2 标本采集 取患者入院时的外周静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液分装于 1.5 mL 的 EP 管中,置入 -80℃ 冰箱冷冻保存待测。

1.2.3 NKG2D 检测 取样本加入等体积的磷酸盐缓冲液(PBS)混匀移至 15 mL 离心管中,加入等体积的 Ficoll 淋巴细胞分离液;20℃、2 400 r/min 离心 30 min,轻吸单个核细胞层,PBS 液 100 r/min 离心 10 min,洗涤 2 次,弃上清液;用适量 PBS 液重悬细胞,混匀注入新离心(EP)管;加入小鼠 IgG 10 μ g/mL,40℃ 孵育 30 min,排除假阳性;分别加入 20 μ L 的 NKG2D PERCY-CY5.5 抗体、CD3-FITC、CD56-PE,4℃ 避光反应 30 min,1 000 r/min 离心 10 min,弃上清液,PBS 液洗涤 2 次,移至流式管;加入 4% 0.5 mL 多聚甲醛,采用流式细胞仪检测 488 nm 波长处 NKG2D 水平。

1.2.4 IFN- γ 水平检测 取样本 EDTA 抗凝处理,

混匀,分装于 2 个流式管中,加入 30 μ L 的外周血、2 μ L 的细胞因子刺激剂、1 mL 1640 培养基,混匀,37℃、5% 二氧化碳培养箱培养 4 ~ 6 h;1 500 r/min 离心 3 ~ 5 min,弃上清液;加入 100 μ L 的 1640 培养基重悬细胞;加入适量 CD3-FITC、CD8-PE-CY7,4℃ 避光孵育 30 min;再加入 500 μ L 的 1640 培养基,洗涤 2 次,1 500 r/min 离心 3 ~ 5 min,弃上清液;加入 100 μ L 的 1640 培养基重悬细胞,再加入细胞固定破膜剂,4℃ 20 min;加入 500 μ L 的 1 \times perm/wash buffer 洗涤,1 500 r/min 离心 3 ~ 5 min,重复 2 次,弃上清液;加入 500 μ L 的 1640 培养基重悬细胞。采用流式细胞仪检测 IFN- γ 水平。

1.2.5 肿瘤标志物水平检测 采用 UniCel DxI 800 Access 全自动化学发光免疫分析仪检测 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平。

1.2.6 预后情况 采用门诊复查、电话随访等方式,记录患者 6 个月内的病死率。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;绘制 ROC 曲线;相关性分析用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 NKG2D、IFN- γ 比较

两组患者血清 NKG2D、IFN- γ 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),Ⅲ、Ⅳ期组 NKG2D 低于 I、II 期组,IFN- γ 水平高于 I、II 期组。见表 1。

表 1 两组患者血清 NKG2D、IFN- γ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NKG2D/%	IFN- γ /(ng/mL)
I、II 期组	50	81.50 \pm 7.33	17.91 \pm 4.82
Ⅲ、Ⅳ期组	100	67.12 \pm 5.28	23.67 \pm 5.74
<i>t</i> 值		13.754	6.102
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.2 两组患者的肿瘤标志物水平比较

两组患者的血清 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),Ⅲ、Ⅳ期组 CEA、CA125、CYFRA21-1 高于 I、II 期组。见表 2。

表 2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA/ (ng/mL)	CA125/ (u/mL)	CYFRA21-1/ (ng/mL)
I、II 期组	50	21.53 ± 4.62	23.59 ± 5.17	6.84 ± 1.12
III、IV 期组	100	43.76 ± 6.48	35.62 ± 6.03	11.69 ± 1.86
t 值		21.646	12.059	16.949
P 值		0.000	0.000	0.000

2.3 NSCLC 患者血清 NKG2D、IFN- γ 与肿瘤标志物的相关性

Pearson 相关分析显示,血清 NKG2D 与 CEA ($r = -0.683$)、CA125 ($r = -0.615$)、CYFRA21-1 ($r = -0.704$) 均呈负相关 ($P < 0.05$); IFN- γ 与 CEA ($r = 0.512$)、CA125 ($r = 0.439$)、CYFRA21-1 ($r = 0.543$) 均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 NSCLC 患者血清 NKG2D、IFN- γ 与肿瘤标志物的相关性

指标	CEA		CA125		CYFRA21-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
NKG2D	-0.683	0.000	-0.615	0.000	-0.704	0.000
IFN- γ	0.512	0.000	0.439	0.000	0.543	0.000

2.4 不同预后 NSCLC 患者的血清 NKG2D、IFN- γ 比较

150 例 NSCLC 患者总病死率为 22.67% (34/150)。III、IV 期组 6 个月内病死率为 28.00% (28/100), I、II 期组 6 个月内病死率为 12.00% (6/50), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.868, P = 0.027$)。死亡组与非死亡组血清 NKG2D、IFN- γ 比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 死亡组 NKG2D 低于非死亡组, IFN- γ 高于非死亡组。见表 4。

表 5 血清 NKG2D、IFN- γ 及两者联合对 NSCLC 患者预后预测的效能分析

指标	临界值	AUC	95% CI		P 值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
			下限	上限			下限	上限		下限	上限
IFN- γ	24.77 ng/mL	0.807	0.673	0.942	0.001	78.1	0.648	0.892	51.3	0.443	0.714
NKG2D	71.39%	0.815	0.675	0.955	0.001	82.6	0.713	0.955	53.6	0.467	0.735
两者联合	-	0.872	0.761	0.984	0.000	86.5	0.752	0.978	41.5	0.328	0.616

3 讨论

肿瘤细胞是一群生长调控机制失常且可发生恶性转化的自身细胞^[7]。T 淋巴细胞是参与免疫应

表 4 不同预后 NSCLC 患者的血清 NKG2D、IFN- γ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NKG2D/%	IFN- γ /(ng/mL)
死亡组	34	58.58 ± 5.62	29.93 ± 3.17
非死亡组	116	84.23 ± 4.39	20.95 ± 2.20
t 值		28.030	18.796
P 值		0.000	0.000

2.5 血清 NKG2D、IFN- γ 及两者联合对 NSCLC 患者预后的预测效能

ROC 曲线分析结果显示, IFN- γ 、NKG2D 及两者联合预测 NSCLC 患者预后的 AUC 分别为 0.807 (95% CI: 0.673, 0.942)、0.815 (95% CI: 0.675, 0.955)、0.872 (95% CI: 0.761, 0.984), 敏感性分别为 78.1% (95% CI: 0.648, 0.892)、82.6% (95% CI: 0.713, 0.955)、86.5% (95% CI: 0.752, 0.978), 特异性为 51.3% (95% CI: 0.443, 0.714)、53.6% (95% CI: 0.467, 0.735)、41.5% (95% CI: 0.328, 0.616)。见图 1 和表 5。

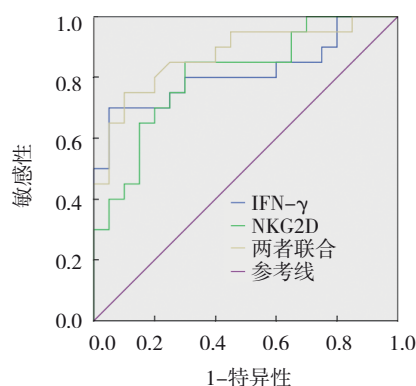


图 1 血清 NKG2D、IFN- γ 及两者联合对 NSCLC 患者预后预测价值的 ROC 曲线图

答、抑制肿瘤生长的重要免疫细胞, 根据 T 细胞受体类型和表面标志可分为 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两个亚群。CD4⁺T 细胞主要是通过激活并释放效应细胞, 增强清除肿瘤细胞的能力, 在抗原特异性免疫过程中,

CD4⁺T细胞释放的IFN- γ 作用于肿瘤细胞,可诱导多种抗原呈递细胞表达MHC-I类分子,提高靶细胞对CD8⁺T细胞的敏感性,同时还能刺激B细胞增殖、产生抗体,通过体液免疫途径抑制肿瘤细胞复制^[8]。CD4⁺T细胞亚群按照分泌的细胞因子与介导的功能不同又分为Th1和Th2细胞。Th1主要分泌IFN- γ 、白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- β (TNF- β),Th2主要分泌IL-4、IL-6、IL-10,分别具有介导细胞免疫和体液免疫的作用^[9]。NSCLC表面表达的肿瘤抗原被机体免疫系统识别后,可通过以上免疫机制产生免疫应答,攻击并抑制肿瘤生长^[10]。

既往国内外研究关于IFN- γ 的研究较多,NK细胞、NKT细胞、巨噬细胞、树突状细胞等均有产生IFN- γ 的能力,此效应细胞能够激活多条信号途径,其中被广泛认知的有JAK-STAT途径^[11]。PAN等^[12]研究显示,IFN- γ -JAK-STAT信号通路可促进NSCLC细胞生长和转移。不过IFN- γ 在抗肿瘤免疫调节方面还具有一定争议性。KANAI等^[13]研究指出,非进展期NSCLC的IFN- γ 水平显著高于进展期NSCLC。本研究结果显示,Ⅲ、Ⅳ期组IFN- γ 水平高于Ⅰ、Ⅱ期组,提示血清IFN- γ 水平与NSCLC患者的分期与病情有关。其原因可能为:①IFN- γ 可通过激活并增强NK细胞、巨噬细胞、T细胞等活力,从而调节免疫,增强抗肿瘤能力^[14];②IFN- γ 可抑制癌基因表达,延缓肿瘤细胞恶性转化过程;③IFN- γ 可增强TNF的分泌、加强MHC-II类抗原的表达、上调TNF受体进而促进杀伤性T细胞识别肿瘤细胞^[15];④IFN- γ 还可通过负性调控肿瘤相关纤维细胞功能,如纤维细胞中的SMAD信号通路,抑制成纤维细胞牵拉肿瘤细胞群而导致肿瘤侵袭和转移^[16]。

NKG2D最早被发现是NK细胞表面主要的活化性受体,随后不断深入研究发现,NKG2D还广泛表达于 γ 、 δ 、T细胞等绝大多数免疫细胞上,在天然免疫中发挥着重要作用^[17]。本研究结果显示,Ⅲ、Ⅳ期组NKG2D低于Ⅰ、Ⅱ期组,NKG2D异常降低与NSCLC患者病情有关。张靖悦等^[18]研究指出,Ⅲ、Ⅳ期NSCLC患者NKG2D明显低于Ⅰ、Ⅱ期患者,与本研究结论相似。分析原因为:①NKG2D可通过固有性免疫应答和适应性免疫应答调节T细胞、NK细胞、树突状细胞、巨噬细胞,进而影响机体的免疫功

能^[19];②NKG2D可通过与应激细胞表面的配体结合,传递细胞活化信号,激活效应细胞,发挥杀害肿瘤细胞的作用^[20];③NKG2D可与许多配体结合,如NK细胞与其配体MIC-A结合,可刺激前者表达NKG2D,发挥对肿瘤的免疫监视作用^[21];④NKG2D与配体MIC可同时刺激CD3⁺CD4⁺与CD3⁺CD8⁺NKG2D细胞增殖,调节免疫。

CEA、CA125、CYFRA21-1是临床比较常见的肿瘤标志物,通常用于评估肿瘤的疗效及预后判断中。Pearson相关性显示,以上3项指标与NKG2D呈负相关,与IFN- γ 呈正相关,两者对评估NSCLC患者病情程度具有一定价值。LEE等^[22]研究指出,NSCLC患者血清IFN- γ 水平较高,可有效预测NSCLC的无进展生存期。OKITA等^[23]研究显示,NKG2D配体表达水平可以预测NSCLC患者的临床病理学特征和预后。本研究ROC曲线显示,IFN- γ 、NKG2D及两者联合预测NSCLC患者预后的AUC分别为0.807、0.815和0.872,具有较高预测效能。由此可见,检测NKG2D、IFN- γ 能够更好地了解NSCLC的发生发展,为预后提供参考依据。

综上所述,血清NKG2D、IFN- γ 与NSCLC患者病情程度与肿瘤标志物水平有关,且两者联合检测可有效预测患者早期预后。

参 考 文 献 :

- [1] 张利诚,黄良龙,黄宽. 参一胶囊联合化疗对中晚期非小细胞肺癌患者近期疗效及血清NKG2D、IFN- γ 、IL-2水平和T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(11): 2296-2299.
- [2] 黄岩,张力. 2020 CSCO非小细胞肺癌诊疗指南更新要点解读[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(8): 603-605.
- [3] AHMED A, TAIT S W G. Targeting immunogenic cell death in cancer[J]. Mol Oncol, 2020, 14(12): 2994-3006.
- [4] 张正富,向绍华,李静,等. 腺苷酸环化酶相关蛋白1在非小细胞肺癌中表达及临床意义[J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(3): 167-170.
- [5] JHUNJHUNWALA S, HAMMER C, DELAMARRE L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(5): 298-312.
- [6] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12): 793-824.
- [7] CHEN X Z, GAO A Q, ZHANG F, et al. ILT4 inhibition prevents TAM- and dysfunctional T cell-mediated immunosuppression and enhances the efficacy of anti-PD-L1 therapy in NSCLC with EGFR activation[J]. Theranostics, 2021, 11(7): 3392-3416.

- [8] WU S Y, FU T, JIANG Y Z, et al. Natural killer cells in cancer biology and therapy[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 120.
- [9] 刘亚杰, 马晓波. 肿瘤标志物 GSTP1、CYFRA21-1 及 SCC-Ag 对非小细胞肺癌的预后评估价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(14): 42-46.
- [10] LAWSON K A, SOUSA C M, ZHANG X Y, et al. Functional genomic landscape of cancer-intrinsic evasion of killing by T cells[J]. *Nature*, 2020, 586(7827): 120-126.
- [11] TERANISHI S, KOBAYASHI N, KATAKURA S, et al. Class A CpG oligodeoxynucleotide inhibits IFN- γ -induced signaling and apoptosis in lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4): 983-992.
- [12] PAN H Y, CHAI W J, LIU X L, et al. *DYNC1H1* regulates NSCLC cell growth and metastasis by IFN- γ -JAK-STAT signaling and is associated with an aberrant immune response[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 409(1): 112897.
- [13] KANAI T, SUZUKI H, YOSHIDA H, et al. Significance of quantitative interferon-gamma levels in non-small-cell lung cancer patients' response to immune checkpoint inhibitors[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(5): 2787-2793.
- [14] 段素华, 王素梅. 血清 CYFRA21-1、CEA、CA125 联合检测在非小细胞肺癌中的诊断价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(8): 55-57.
- [15] YU M, PENG Z X, QIN M, et al. Interferon- γ induces tumor resistance to anti-PD-1 immunotherapy by promoting YAP phase separation[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(6): 1216-1230.e9.
- [16] 李玲, 谢明水, 邓涛, 等. 血清 CEA、SCCA、CYFRA21-1 对非小细胞肺癌和 5 年预后的联合诊断价值[J]. *湖北医药学院学报*, 2021, 40(4): 332-337.
- [17] POCKLEY A G, VAUPEL P, MULTHOFF G. NK cell-based therapeutics for lung cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(1): 23-33.
- [18] 张靖悦, 郑光辉, 杨常建, 等. 非小细胞肺癌患者外周血自然杀伤细胞受体表达及与肿瘤标志物的关系研究[J]. *癌症进展*, 2022, 20(3): 290-293.
- [19] 钟家将, 张东伟, 蓝冰, 等. 人类表皮生长因子受体 2、 β 2-微球蛋白、鳞状细胞癌相关抗原对非小细胞肺癌诊断价值研究[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(7): 830-831.
- [20] INGRAM Z, MADAN S, MERCHANT J, et al. Targeting natural killer T cells in solid malignancies[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1329.
- [21] KANG Y T, NIU Z Q, HADLOCK T, et al. On-chip biogenesis of circulating NK cell-derived exosomes in non-small cell lung cancer exhibits antitumoral activity[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(6): 2003747.
- [22] LEE K S, CHUNG W Y, PARK J E, et al. Interferon- γ -inducible chemokines as prognostic markers for lung cancer[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(17): 9345.
- [23] OKITA R, MAEDA A, SHIMIZU K, et al. Clinicopathological relevance of tumor expression of NK group 2 member D ligands in resected non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(63): 6805-6815.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 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.

Cite this article as: LI Y G, SONG X, NIU J T, et al. Correlation analysis of serum NKG2D and IFN- γ levels with disease severity and prognosis of patients with non-small cell lung cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(23): 67-72.