

DOI:10.16305/j.1007-1334.2024.z20240602005

扶正祛邪方对 IA 期微乳头/实性成分阳性浸润性肺腺癌术后患者免疫功能及无病生存期的影响

梅 娜¹, 吴建春¹, 骆莹滨¹, 蒋 雷², 李 雁¹

1. 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科(上海 200071); 2. 上海市肺科医院胸外科(上海 200433)

【摘要】 目的 观察扶正祛邪方对 IA 期微乳头/实性成分阳性(MP/SD+)浸润性肺腺癌术后患者免疫功能及无病生存期(DFS)的影响,为 IA 期肺腺癌患者的术后治疗提供参考。**方法** 将 216 例 IA 期 MP/SD+ 浸润性肺腺癌术后患者分为治疗组(108 例)、对照组(108 例),对照组不予抗肿瘤干预,治疗组予扶正祛邪方口服,定期随访。观察两组外周血免疫指标[CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤(NK)细胞表达水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值]的变化情况,记录 DFS,计算无病生存率,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,并进行安全性评价。**结果** ①最终纳入统计者 213 例,其中治疗组 105 例、对照组 108 例。②治疗前后组内比较,治疗组 CD3⁺、NK 细胞比例上升($P<0.05$),CD8⁺ 比例下降($P<0.05$);对照组免疫指标变化差异无统计学意义($P>0.05$)。组间治疗后比较,治疗组 CD3⁺、NK 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值高于对照组($P<0.05$),CD8⁺ 比例低于对照组($P<0.05$)。③治疗组 105 例患者中,5 例患者复发,1 年、2 年和 3 年无病生存率分别为 98.9%、96.5% 和 92.0%;对照组 108 例患者中,11 例复发,1 年、2 年和 3 年无病生存率分别为 94.9%、89.8% 和 81.9%。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线后,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。④试验期间,两组患者血常规、肝肾功能等安全性指标未见明显变化。**结论** 扶正祛邪方可有效调节 IA 期 MP/SD+ 浸润性肺腺癌术后患者的免疫功能,进而延长 DFS,改善预后。

【关键词】 肺癌;预后;中医药疗法;免疫功能;无病生存期;临床试验

Effect of Fuzheng Quxie Formula on immune function and disease-free survival in postoperative patients with stage IA micropapillary/solid-dominant positive invasive lung adenocarcinoma

MEI Na¹, WU Jianchun¹, LUO Yingbin¹, JIANG Lei², LI Yan¹

1. Department of Oncology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China

Abstract: Objective To observe the effects of Fuzheng Quxie Formula (FQF) on immune function and disease-free survival (DFS) in postoperative patients with stage IA micropapillary/solid-dominant positive (MP/SD+) invasive lung adenocarcinoma, providing a reference for postoperative treatment in these patients. **Methods** A total of 216 postoperative patients with stage IA MP/SD+ invasive lung adenocarcinoma were divided into a treatment group ($n=108$) and a control group ($n=108$). The control group received no antitumor intervention, while the treatment group was administered FQF orally and followed up regularly. The variations in peripheral blood immune markers, including CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, natural killer (NK) cell expression levels, and the CD4⁺/CD8⁺ ratio, were assessed in both groups. DFS was recorded, the disease-free survival rate was calculated, Kaplan-Meier survival curves were plotted, and safety was assessed. **Results** ① A total of 213 patients were included in the final analysis, with 105 in the treatment group and 108 in the control group. ② Intra-group comparisons before and after treatment showed a significant increase in the proportions of CD3⁺ and NK cells in the treatment group ($P<0.05$), along with a decrease in the CD8⁺ proportion ($P<0.05$). In the control group, no statistically significant changes were observed in immune markers ($P>0.05$). After treatment, inter-group comparisons revealed that the treatment group had significantly higher CD3⁺, NK cell proportions, and higher CD4⁺/CD8⁺ ratio than the control group ($P<0.05$), while the treatment group had lower CD8⁺ proportion than the control group ($P<0.05$). ③ Among the 105 patients in the treatment group, 5 experienced recurrence, with 1-year, 2-year, and 3-year disease-free survival rates of 98.9%, 96.5%, and 92.0%, respectively. Among the 108 patients in the control group, 11 experienced recurrence, with 1-year, 2-year, and 3-year disease-free

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174183);上海市卫健委上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划项目[Z Y (2021-2023)-0211];上海医学创新发展基金会中医药科技发展项目(WL-LXBB-2021001K, WL-HBQN-2021009K)

[作者简介] 梅娜,女,博士研究生,主要从事中医药防治恶性肿瘤研究工作

[通信作者] 李雁,教授,主任医师,博士研究生导师;E-mail:yan.xiaotian@shutcm.edu.cn

survival rates of 94.9%, 89.8%, and 81.9%, respectively. Kaplan-Meier survival curves indicated statistically significant differences between the two groups ($P<0.05$). ④During the trial, no significant changes were observed in safety indicators including routine blood tests and liver and kidney function tests in both groups. **Conclusion** FQF can effectively regulate immune function in postoperative patients with stage IA MP/SD+ invasive lung adenocarcinoma, thereby extending DFS and improving prognosis.

Keywords: lung cancer; prognosis; traditional Chinese medicine therapy; immune function; disease-free survival; clinical trial

肺癌是导致癌症死亡的重要原因,2022 年我国新诊断肺癌病例 106.06 万例(22.0%),死亡病例 73.33 万例(28.5%),其发病率和病死率均居所有癌症之首^[1-2]。肺癌的发病率呈逐年上升趋势,这可能与人口老龄化、社会经济的发展、大范围的筛查检测、现代诊疗技术的进步等因素有关^[3-4]。2015 年,世界卫生组织采用了国际肺癌研究协会/美国胸科协会/欧洲呼吸学会(IASLC/ATS/ERS)制定的肺癌新分类,根据肿瘤细胞的主要生长模式将浸润性肺腺癌按主要组织学类型分为贴壁为主型腺癌(LPA)、腺泡为主型腺癌(APA)、乳头为主型腺癌(PPA)、微乳头为主型腺癌(MPA)和实性为主型腺癌(SPA)5 种组织学亚型^[5]。一般来讲,高级别模式的组织学亚型(MPA 和 SPA)预后较差^[6-7],即使少量实性或微乳头成分的存在也是影响肺腺癌预后的危险因素^[8-9]。手术切除是治疗 I 期肺腺癌的最佳手段,术后 5 年生存率约为 80%^[10],其中 IA 期肺腺癌患者 5 年生存率可超过 90%,但随着 T 分期的增加,患者 5 年生存率逐步降低^[11]。目前各肺癌指南均不推荐 IA 期肺腺癌患者行术后辅助治疗^[12-13],但预后因素分析对此类患者而言尤为重要。如何有效预防 IA 期肺腺癌术后患者的复发转移,尤其是延长微乳头/实性成分阳性(MP/SD+)浸润性肺腺癌患者的无病生存期(DFS),是临床日益突出并亟待解决的问题。

扶正祛邪方是李雁教授基于“扶正”与“祛邪”防治早期肺癌复发转移理念研创的经验方,经十几年的临床验证,疗效满意。“扶正”意在通过补益人体正气,增强机体免疫,抑制肿瘤细胞的增殖转移,达“正气存内,邪不可干”的目的;“祛邪”意在通过清热解毒、活血化痰、软坚散结之法抑制体内可能残存的“癌毒伏邪”,改善机体免疫微环境。本课题组前期研究^[14-19]表明,扶正祛邪方能有效调控人体免疫细胞,改善肿瘤免疫抑制状态,从而提高肺癌患者的无病生存率、延长生存期。中医药抗肿瘤研究是近年来的热点问题,其可通过多种途径改善肿瘤细胞代谢微环境^[20]。近年来,我们采用双中心、前瞻性、队列研究方法验证扶正祛邪方对 IA 期 MP/SD+ 浸润性肺腺癌术后患者免疫功能及 DFS 的影响,以期进一步为扶正祛邪方的有效性提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 ①符合 IA 期浸润性肺腺癌的诊断标准^[21],根治术后 3 个月内,且病理结果证实为 MP/SD+;②年龄 18~80 岁;③血常规、生化指标等基本正常,无严重细菌或病毒感染,无脏器衰竭和严重的心脏疾病;④知情同意,签订知情同意书,依从性良好。

1.1.2 排除标准 ①复发、转移者;②正在接受其他药物治疗的患者;③伴有精神疾病,自主行为能力缺失者;④妊娠、准备妊娠或哺乳期女性;⑤合并心、肺、脑、肝、肾和造血系统等严重疾病者;⑥过敏体质或已知对本研究所用药物过敏者。

1.1.3 脱落与剔除标准 ①受试者依从性不佳,试验过程中未按规定用药,或未明确提出退出试验,但不再接受用药及监测者;②试验期间中途换药,或联合其他药物治疗,使用其他中药饮片、靶向、免疫治疗药物,影响药物有效性以及安全性评价者;③无服药后任何可评价记录及失访的病例;④自行要求退出者。

1.2 样本量估算 本研究样本量基于文献^[22]以及本课题组前期回顾性分析统计的临床结果进行估算,以 DFS 为主要研究结局指标,估计对照组 3 年无病生存率为 74.8%,治疗组 3 年无病生存率为 83.6%。拟设计样本比例为 1:1 的治疗组和对照组,设 $\alpha=0.025$ (单侧), $Z_{\alpha}=1.96$,检验效能 $1-\beta=0.80$,考虑约 20% 的脱落率,计算得治疗组与对照组各需收集病例 91 例,共计 182 例。本研究方案经上海中医药大学附属市中医医院伦理委员会批准(批准号:2022SHL-KY-75-01)。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 不使用任何抗肿瘤治疗,也不口服中药、中成药。每 6 个月随访 1 次,截至 2024 年 2 月 29 日。

1.3.2 治疗组 予扶正祛邪方颗粒口服。扶正祛邪方由黄芪 30 g、白术 15 g、茯苓 15 g、陈皮 9 g、麦冬 15 g、山药 15 g、薏苡仁 15 g、女贞子 15 g、北沙参 15 g、枸杞子 15 g、石见穿 15 g 等药物组成,中药颗粒剂由江阴天江药业有限公司提供,1 剂/d,分 2 次沸水冲服,服用至少 6 个月。每 6 个月随访 1 次,截至 2024 年 2 月 29 日。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 免疫指标 分别于入组时(定义为治疗前)、入

组 6 个月后(定义为治疗后)检测所有患者外周血免疫指标,包括血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤(NK)细胞的表达水平,及 CD4⁺/CD8⁺比值。

1.4.2 DFS 观察记录所有患者的 DFS,计算两组的无病生存率。

1.4.3 安全性指标 试验期间,监测所有患者的血常规及肝肾功能指标,进行安全性评价。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS 25.0 软件进行处理与分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,治疗前后组内比较采用配对 t 检验;不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,组内前后比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用乘积极限法(Kaplan-Meier)进行生存分析,计算患者的无病生存率并绘制生存曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验完成情况与基线资料比较 本研究收集的病例均为 2021 年 1 月至 2023 年 9 月就诊于上海中医药大学附属市中医医院及上海市肺科医院的 IA 期 MP/SD+ 浸润性肺腺癌术后患者,上海中医药大学附属市中医医院入组患者为治疗组(108 例),上海市肺科医院入组患者为对照组(108 例)。试验过程中治疗组脱落 3 例,最终纳入统计者 213 例,其中治疗组 105 例、对照组 108 例。两组性别、年龄、肿瘤 TNM 分期等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 免疫指标变化情况 治疗前后组内比较,治疗组 CD3⁺、NK 细胞比例上升,CD8⁺ 比例下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$);对照组免疫指标变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。组间治疗后比较,治疗组 CD3⁺、NK 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值高于对照组,CD8⁺ 比例低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 生存分析 治疗组 105 例患者中,5 例患者复发,复发时间分别为 34 个月、17 个月、15 个月、11 个月、27 个月,1 年、2 年和 3 年无病生存率分别为 98.9%、96.5% 和 92.0%。对照组 108 例患者中,11 例复发,复发时间分别为 7 个月、16 个月、25 个月、21 个月、11 个月、10 个月、6 个月、32 个月、25 个月、18 个月、9 个月,1 年、2 年和

表 1 两组基线资料比较[例(%)]

项目	治疗组(n=105)	对照组(n=108)
性别		
男	53(50.5)	52(48.1)
女	52(49.5)	56(51.9)
年龄		
≤60 岁	51(48.6)	42(38.9)
>60 岁	54(41.4)	66(61.1)
肿瘤 TNM 分期		
IA1	17(16.2)	11(10.2)
IA2	63(60.0)	56(51.9)
IA3	25(23.8)	41(38.0)
吸烟史		
是	35(33.3)	26(24.1)
否	70(66.7)	82(75.9)
肿瘤家族史		
是	18(17.1)	24(22.2)
否	87(82.9)	84(77.8)

3 年无病生存率分别为 94.9%、89.8% 和 81.9%。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线图发现,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

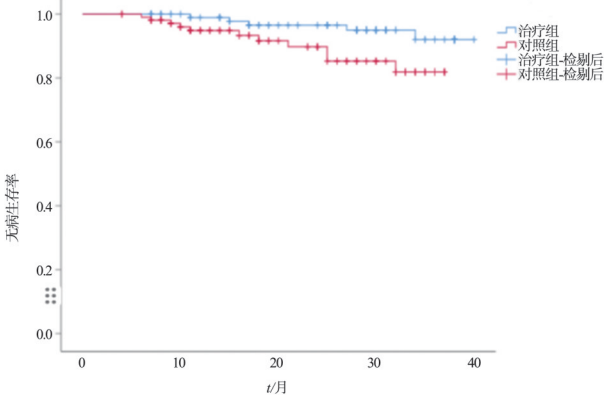


图 1 两组无病生存期的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.4 安全性评价 试验期间,两组患者血常规、肝肾功能等安全性指标未见明显变化。

3 讨论

据报道, I 期 LPA、PPA、APA、SPA 和 MPA 患者的 5 年无病生存率分别为 90%、83%、84%、70% 及 67%^[23]。陈勇^[24]对 IA 期浸润性肺腺癌不同病理亚型的远期预

表 2 两组外周血免疫指标变化情况比较[$\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75}), \%$]

组别	时点	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞
治疗组 (n=105)	治疗前	66.88±8.21	38.59±8.78	24.70±8.51	1.53(1.07, 2.15)	20.85±5.46
	治疗后	69.13±7.33*#	38.77±10.18	21.29±6.42*#	1.81(1.42, 2.45)*	24.93±7.36*#
对照组 (n=108)	治疗前	66.18±9.26	38.88±8.17	23.49±8.56	1.88(1.32, 2.22)	19.69±7.39
	治疗后	64.29±9.15	37.06±7.93	24.38±8.40	1.46(1.14, 2.03)	21.74±6.65

注:NK 细胞为自然杀伤细胞。与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

后进行了分析,结果表明 IA 期 MP/SD+浸润性肺腺癌 5 年无病生存率和总生存率分别为 62.0% 与 76.9%,显著低于微乳头/实性成分阴性(MP/SD-)浸润性肺腺癌(分别为 87.7% 与 94.5%)。MP 和 SD 是 IA 期肺腺癌复发转移的独立预后因素,此病理类型似乎更具侵袭性,表现为更高的分期,更高概率的淋巴结和淋巴血管浸润,且是否含有 MP、SD 比计算 MP/SD 占比更有意义^[25-29]。Song 等^[30]研究指出,气道播散在 MP/SD+浸润性肺腺癌患者中更为常见。所以预测识别早期肺癌术后患者的高复发风险因素,并制定相应的术后辅助治疗策略,对延长 I 期肺癌患者的生存时间十分必要。

现代医学认为,机体在正常情况下处于一种各因素相互制约的平衡状态,一旦这种平衡被打破,功能紊乱,就有可能导致癌变,与中医学遵循的传统阴阳理论有共通之处^[31]。中医学认为,阴平阳秘是机体的最优状态,“法于阴阳,和于术数”“阴阳自和者,必自愈”强调了阴阳平衡的重要性,并给出了治疗疾病时所要遵守的原则。早期肺癌术后患者整体呈现“阴阳失于平秘,癌邪蛰伏体内”的病机特点,即有形之癌毒病灶虽已切除,但机体仍处于一种阴阳失衡的状态,癌毒伏邪仍存于体内,六淫邪气、饮食、情绪等均有可能引动伏邪,导致术后复发转移。扶正祛邪方以黄芪为君,配合白术、茯苓、党参、陈皮、山药、薏苡仁健脾益气,麦冬、沙参、女贞子、枸杞子养阴润肺生津,石见穿清热解毒、软坚散结,全方具有益气养阴、软坚散结化痰之功。

T 淋巴细胞亚群在癌症的免疫反应中起核心作用,其介导的特异性细胞免疫是机体抗肿瘤免疫的主要方式^[32]。机体免疫功能紊乱,免疫细胞不能有效识别和杀灭肿瘤细胞,肿瘤细胞便会通过各种方式逃避或改变宿主的免疫反应以确保其发展和存活^[33-34]。CD3⁺ T 细胞代表机体总 T 淋巴细胞,可反映机体细胞免疫的整体情况,其主要包括 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞^[35-36]。CD4⁺ T 细胞参与活化 B 淋巴细胞、细胞毒 T 细胞、巨噬细胞和 NK 细胞,还在抑制免疫反应方面发挥关键作用^[37-38]。CD8⁺ T 细胞是一种抑制性 T 淋巴细胞,对靶细胞具有直接的细胞毒性作用,在免疫反应中起负向作用,可通过抑制 CD4⁺ T 细胞和 B 细胞功能影响抗体形成及细胞免疫反应,在抗肿瘤治疗中起着至关重要的作用^[39-40]。因此,CD8⁺ T 细胞数量越多,机体免疫抑制功能就越强,肿瘤细胞便越容易发生增殖与转移。

CD4⁺/CD8⁺被广泛认为是评价免疫系统平衡的重要指标,其比值降低提示肿瘤患者免疫功能下降^[41]。张楠等^[42]研究表明,T 淋巴细胞亚群可指导非小细胞肺癌(NSCLC)免疫监测,改善免疫应答。

本研究结果显示,经治疗,治疗组血 CD3⁺、NK 比例上升($P<0.05$),CD8⁺比例下降($P<0.05$),且 CD3⁺、NK 细

胞比例及 CD4⁺/CD8⁺比值高于对照组,CD8⁺比例低于对照组($P<0.05$)。生存分析结果显示,治疗组无病生存率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究结果提示,扶正祛邪方可有效调节 IA 期 MP/SD+浸润性肺腺癌术后患者的免疫功能,进而延长 DFS,改善预后。

参考文献:

- [1] BADE B C, CRUZ C S D. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24.
- [2] 王少明,郑荣寿,韩冰峰,等. 2022 年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析[J]. 中国肿瘤, 2024, 33(3): 165-174.
- [3] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584-590.
- [4] WANG Y, YAN Q, FAN C, et al. Overview and countermeasures of cancer burden in China[J]. Sci China Life Sci, 2023, 66(11): 2515-2526.
- [5] KUHN E, MORBINI P, CANCELLIERI A, et al. Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis[J]. Pathologica, 2018, 110(1): 5-11.
- [6] ZHANG Y, WANG R, CAI D, et al. A comprehensive investigation of molecular features and prognosis of lung adenocarcinoma with micropapillary component [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(12): 1772-1778.
- [7] UJIE H, KADOTA K, CHAFT J E, et al. Solid predominant histologic subtype in resected stage I lung adenocarcinoma is an independent predictor of early, extrathoracic, multisite recurrence and of poor postrecurrence survival [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26): 2877-2884.
- [8] PENG B, LI G, GUO Y. Prognostic significance of micropapillary and solid patterns in stage IA lung adenocarcinoma[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9): 10562-10569.
- [9] LEE G, LEE H Y, JEONG J Y, et al. Clinical impact of minimal micropapillary pattern in invasive lung adenocarcinoma: prognostic significance and survival outcomes [J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(5): 660-666.
- [10] JEON H W, KIM Y D, SIM S B, et al. Significant difference in recurrence according to the proportion of high grade patterns in stage I A lung adenocarcinoma[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(13): 1952-1958.
- [11] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1): 39-51.
- [12] POSTMUS P E, KERR K M, OUDKERK M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_4): iv1-iv21.
- [13] KRIS M G, GASPAR L E, CHAFT J E, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to III A Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline

- Update[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(25): 2960-2974.
- [14] ZHANG S F, CHEN W Q, WANG Y L, et al. Chinese herbal prescription Fu-Zheng-Qu-Xie Prevents recurrence and metastasis of postoperative early-stage lung adenocarcinoma: a prospective cohort study followed with potential mechanism exploration [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6673828.
- [15] 刘素彤, 张素芳, 骆莹滨, 等. 扶正祛邪方提高肺癌患者无进展生存期回顾性队列研究[J]. 中医学报, 2019, 34(7): 1497-1501.
- [16] 方志红, 李雁, 李天苗. 扶正祛邪方联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2433-2434.
- [17] 徐静, 朱为康, 郭鹏, 等. 扶正祛邪方联合靶向治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(11): 1538-1541.
- [18] 方志红, 李雁, 王艳春, 等. 扶正祛邪方对肺癌 A549 细胞 EMT 的抑制作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3): 536-538.
- [19] 李赛凯, 骆莹滨, 吴建春, 等. 益气扶正方对 Lewis 肺癌小鼠抑瘤作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 569-572.
- [20] 梅娜, 吴建春, 骆莹滨, 等. 中药有效成分调控代谢重编程抗肿瘤研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(10): 95-100.
- [21] DETTERBECK F C, BOFFA D J, KIM A W, et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification[J]. Chest, 2017, 151(1): 193-203.
- [22] TSUBOKAWA N, MIMAE T, MIYATA Y, et al. Prognostic significance of vascular invasion in intermediate-grade subtype of lung adenocarcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(11): 1015-1021.
- [23] YOSHIZAWA A, MOTOI N, RIELY G J, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases[J]. Mod Pathol, 2011, 24(5): 653-664.
- [24] 陈勇. IA 期浸润性肺腺癌的不同病理亚型的远期预后分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2022.
- [25] 陈城, 张斌杰. 伴实性或微乳头成分 IA 期肺腺癌的预后分析[J]. 现代实用医学, 2021, 33(10): 1276-1279.
- [26] ZHAO Z R, LAU R W H, LONG H, et al. Novel method for rapid identification of micropapillary or solid components in early-stage lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 156(6): 2310-2318.
- [27] YUAN Y G, MA G, ZHANG Y Q, et al. Presence of micropapillary and solid patterns are associated with nodal upstaging and unfavorable prognosis among patient with cT1N0M0 lung adenocarcinoma: a large-scale analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(4): 743-749.
- [28] YAGI Y, ALY R G, TABATA K, et al. Three-dimensional histologic, immunohistochemical, and multiplex immunofluorescence analyses of dynamic vessel co-option of spread through air spaces in lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(4): 589-600.
- [29] YOSHIDA Y, NITADORI J I, SHINOZAKI-USHIKU A, et al. Micropapillary histological subtype in lung adenocarcinoma of 2 cm or less: impact on recurrence and clinical predictors [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 65(5): 273-279.
- [30] SONG T, JIANG L, ZHOU Z, et al. Impacts of thoracoscopic surgery and high grade histologic subtypes on spread through air spaces in small stage I lung adenocarcinomas [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(9): 2375-2382.
- [31] 杨佳, 李雁. 李雁教授从“阴阳平衡”辨治肺癌经验[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(2): 465-466.
- [32] WALDMAN A D, FRITZ J M, LENARDO M J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(11): 651-668.
- [33] CHRAA D, NAIM A, OLIVE D, et al. T lymphocyte subsets in cancer immunity: Friends or foes [J]. J Leukoc Biol, 2019, 105(2): 243-255.
- [34] TSAI H F, HSU P N. Cancer immunotherapy by targeting immune checkpoints: mechanism of T cell dysfunction in cancer immunity and new therapeutic targets [J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 35.
- [35] SUN L, SU Y, JIAO A, et al. T cells in health and disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 235.
- [36] WANG Y Y, ZHOU N, LIU H S, et al. Circulating activated lymphocyte subsets as potential blood biomarkers of cancer progression [J]. Cancer Med, 2020, 9(14): 5086-5094.
- [37] CENERENTI M, SAILLARD M, ROMERO P, et al. The Era of Cytotoxic CD4 T Cells [J]. Front Immunol, 2022, 13: 867189.
- [38] LUCKHEERAM R V, ZHOU R, VERMA A D, et al. CD4⁺ T cells: differentiation and functions [J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 925135.
- [39] OH D Y, FONG L. Cytotoxic CD4⁺ T cells in cancer: Expanding the immune effector toolbox [J]. Immunity, 2021, 54(12): 2701-2711.
- [40] HUANG Y, JIA A, WANG Y, et al. CD8⁺ T cell exhaustion in anti-tumour immunity: The new insights for cancer immunotherapy [J]. Immunology, 2023, 168(1): 30-48.
- [41] PERA A, CAMPOS C, LÓPEZ N, et al. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people [J]. Maturitas, 2015, 82(1): 50-55.
- [42] 张楠, 周晓燕, 卞涛. 外周血 T 淋巴细胞亚群检测在非小细胞肺癌中的临床意义 [J]. 当代医学, 2020, 26(22): 80-82.

编辑: 严 林

收稿日期: 2024-06-02