

- coccal meningitis with fatal evolution[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(3): e01958-e01959.
- [14] MITCHELL G A, CALLAHAN C. Not so novel complication of adjunctive steroids in patients with bacterial meningitis[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(2): e154-e155.
- [15] ENGELEN-LEE J Y, BROUWER M C, ARONICA E, et al. Pneumococcal meningitis: clinical-pathological correlations (MeninGene-Path)[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4: 26-30.
- [16] KHEDHER A, SMA N, SLAMA D, et al. Cerebral vasculitis complicating pneumococcal meningitis[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2018, 5(5): 000819.
- [17] CORCHIA A, GOUVION A, DEGUELTE-LARDIERE S, et al. Complications of dexamethasone prescribed for *Streptococcus pneumoniae* meningitis associated with cerebral vasculitis involving large- to medium-sized vessels[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2018, 174(4): 267-268.
- [18] BOIX-PALOP L, FERNÁNDEZ T, PELEGRÍN I, et al. Delayed cerebral vasculopathy in pneumococcal meningitis: epidemiology and clinical outcome. A cohort study [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 97: 283-289.
- [19] BIJLSMA M W, BROUWER M C, KASANMOENTAL-IB E S, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(3): 339-347.
- [20] DIAS S P, BROUWER M C, VAN DE BEEK D. Sex-based differences in the response to dexamethasone in bacterial meningitis: analysis of the European dexamethasone in adulthood bacterial meningitis study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(2): 386-391.
- [21] DIAS S P, BROUWER M C, BIJLSMA M W, et al. Sex-based differences in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(2): 121. e9-121. e15.
- [22] DAVIS L E. Acute bacterial meningitis[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2018, 24(5): 1264-1283.
- [23] WEN J, SHEN Y, ZHANG M, et al. Dexamethasone changes the pharmacokinetics of amitriptyline and reduces its accumulation in rat brain: the roles of P-gp and cyp3a2[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 140(1): 54-61.
- [24] BEACH J E, PERROTT J, TURGEON R D, et al. Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(12): 1479-1490.
- [25] BALLY L, GRANDGIRARD D, LEIB S L. Inhibition of hippocampal regeneration by adjuvant dexamethasone in experimental infant rat pneumococcal meningitis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(3): 1841-1846.

(收稿日期: 2020-12-16 修回日期: 2021-04-09)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.037

## CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞在结直肠癌诊治中的临床应用

于晓洁<sup>1</sup>, 丘木水<sup>2</sup>综述, 宋佳星<sup>1Δ</sup> 审核

吉林大学第一医院: 1. 检验科; 2. 心脏外科, 吉林长春 130021

关键词: CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞; CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞; 结直肠癌

中图分类号: R446.63; R735.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)18-2758-05

结直肠癌(CRC)在全世界最常见的致命恶性肿瘤中排名第3位,在基因组改变、表达特征及药物反应性方面表现出异质性<sup>[1]</sup>。目前,最可靠的结肠癌预后因素是TNM分期。尽管筛查和治疗的进步极大地提高了CRC患者的生存率,但在诊断为相同TNM期的肿瘤患者中,临床结果差异很大,局限性癌患者的复发率为20%~30%<sup>[2]</sup>。在一项研究中,I期复发率为5%,II期复发率为12%,III期复发率为33%<sup>[3]</sup>。随着肿瘤组织学分级的进展,复发率随之增加。由于辅助化疗可显著降低复发率,术后辅助化疗已成为III期CRC的标准治疗方法。然而,辅助化疗在II期CRC中的作用仍有争议。虽然目前指南建议对高危II期患者进行辅助治疗,但对高危II期CRC的定义

仍然不明确。TNM分期的局限性表明,需要在预测复发的临床病理特征之外做更详细的检查,以寻找一个更好的生存和复发预后指标。目前发现CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞在很多恶性肿瘤中存在差异,并对预后具有指导意义,但其对CRC诊治及预后价值的综合研究相对较少。本文对近几年关于CRC患者CD4<sup>+</sup>和(或)CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞水平的研究文献作一综述,旨在评估其作为一项CRC诊治及预后指标的可能性。

### 1 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞在疾病发展中的变化及其机制

宿主免疫应答涉及肿瘤发展和生长的全过程。在CRC的组织病理学分析中,肿瘤浸润淋巴细胞

Δ 通信作者, E-mail: 275268875@qq.com。

本文引用格式: 于晓洁, 丘木水, 宋佳星. CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞在结直肠癌诊治中的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18):

(TILs)通常被解释为宿主抑制肿瘤发展的保护伞。TILs 介导免疫细胞的招募、成熟和激活,从而抑制肿瘤的生长<sup>[4]</sup>。肿瘤表达的蛋白质具有正常组织所没有的独特突变。其中一些突变蛋白可以触发特定的 T 淋巴细胞反应,因此可能被识别为新抗原<sup>[5]</sup>。T 淋巴细胞在先天性免疫和获得性免疫中均扮演着重要角色。T 淋巴细胞根据其功能和表面标记物可分为 4 种类型:第 1 类是细胞毒性 T 淋巴细胞,其表面的主要的标记物是 CD8,它们通过主要组织相容性复合体(MHC) I 直接与抗原结合,起到杀死靶细胞的作用。第 2 类是辅助 T 淋巴细胞,其表面主要的标记物是 CD4。它们生物功能的激活主要依赖于抗原呈递细胞表面所表达的 MHC II 的多肽抗原反应。如果辅助 T 细胞被激活,就可以分泌相关的细胞因子,从而来调整或辅助所发生的免疫反应,在整个抗肿瘤免疫反应过程中发挥着重要的作用<sup>[6]</sup>。第 3 类是调节性 T 淋巴细胞,通常在维持自我耐受性和避免过度免疫反应损伤方面发挥重要作用。而第 4 类则是记忆 T 淋巴细胞,其在免疫应答的重新激活中起着重要的作用<sup>[7]</sup>。CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的含量和比例在一定程度上反映了机体抗肿瘤的免疫水平。细胞毒性 T 细胞能够通过分泌细胞毒性颗粒等对肿瘤细胞起到杀伤作用,从而促进肿瘤细胞凋亡<sup>[8]</sup>,同时可在辅助性 T 细胞的信号传导下活化杀伤肿瘤细胞<sup>[9]</sup>。CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群之间是否保持着动态平衡是保证机体细胞免疫功能的重要条件,如果其比值出现下降,则患者的免疫功能是处于低下状态的,此时肿瘤的增殖和扩散将会加强。因此,CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞在癌旁组织中的浸润及外周血中的改变可在一定程度上反映肿瘤的发展趋势。

目前有很多研究表明,与健康人相比,CRC 患者的外周血以及组织中 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量逐渐增加,而 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量则逐渐降低<sup>[10-11]</sup>。癌细胞对机体来说相当于外来抗原,它能够起到激活作用,促使纯真 CD4<sup>+</sup>T 细胞进一步转化成记忆 CD4<sup>+</sup>T 细胞以及效应 T 细胞,从而发挥机体的适应性免疫功能。此外,如果记忆 T 细胞的百分比升高,机体的抗肿瘤能力也会相应增加,提示记忆 T 细胞的百分比可能与肿瘤的预后呈正相关。但 BAO 等<sup>[12]</sup>的研究证实了微卫星不稳定性结肠癌中 CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的富集。EDIN 等<sup>[13]</sup>检测了 316 例 CRC 归档组织标本中浸润的 CD20<sup>+</sup>B 淋巴细胞以及 CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 细胞,提示 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞与 CD20<sup>+</sup>B 淋巴细胞之间高度正相关,且两者存在协同预后作用,而较高密度的 CD20<sup>+</sup>B 淋巴细胞浸润意味着较低的肿瘤分期,且能改善肿瘤患者生存率。张泉等<sup>[10]</sup>认为 CD8<sup>+</sup>T 细胞逐渐增加是由于肿瘤免疫逃逸机制所引

起,CRC 组织中升高的 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞是没有功能的,实际上能够发挥免疫作用的 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞反而降低了,肿瘤细胞通过产生相应的酶降解色氨酸和精氨酸促进毛细血管生长来获取氧气及能力,同时产生大量乳酸盐,使 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞逐渐失去功能<sup>[14]</sup>。李波等<sup>[11]</sup>提出 CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 细胞所占的比例逐渐升高,可能意味着肿瘤的进一步发展,肿瘤抗原的暴露机会越来越多,从而进一步地增强了以 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞为代表的细胞免疫系统功能。此外,肿瘤组织中如果存在 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞,则可以有效地减少远处转移的可能性,所以在治疗结肠癌等肿瘤患者时,肿瘤组织中 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞高浸润常可作为预后良好的一项指标<sup>[15]</sup>。同样的,CHAN 等<sup>[16]</sup>研究后发现在根治性切除的结肠癌患者中,浸润边缘的 TILs 和中心部位的 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞密度可能是提示宿主抗肿瘤免疫反应的预后因素,即浸润边缘的组织浸润淋巴细胞阳性的患者,其 5 年无病生存率(DFS)会明显高于阴性患者,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞密度高的患者,其 5 年 DFS 明显高于低密度患者。

另一些研究则认为 CRC 患者的外周血以及组织中 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞均降低<sup>[17]</sup>。芦珊等<sup>[18]</sup>通过比较 CRC 发生的早期标志物环氧合酶-2(COX-2)与 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的变化,发现在结直肠黏膜上皮癌变的整个过程中,COX-2 表达是增高的,而 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达则逐渐降低,两者的关系呈负相关,他们认为 COX-2 是通过抑制 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的功能从而抑制机体的免疫反应。CD8<sup>+</sup>T 细胞表达水平的降低考虑与其通过接触抑制肿瘤细胞的抗癌原理相关。CRC 患者 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的数量显著下降,其作用机制我们可以通过 YU 等<sup>[19]</sup>报道的 Notch 信号通路来加以解释。外周血中较低水平的 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞会导致机体抵御肿瘤和其他疾病的能力下降。MORANDI 等<sup>[20]</sup>建立小鼠食管癌模型进行实验研究发现,CD38<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的比例有所增高,其机制考虑是由于肿瘤细胞的刺激从而导致 HLA-DR<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞产生接触抑制的功能,结果是 HLA-DR 的表达减少最终会使肿瘤微环境中 T 细胞群内的辅助 T 细胞比例降低,从而导致肿瘤细胞从免疫监视系统中逃逸<sup>[21]</sup>。

## 2 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞在 CRC 病理分期中的应用

傅超等<sup>[22]</sup>归纳了既往 109 例 CRC 患者的临床病理数据和资料,发现在肿瘤组织中的 CD4<sup>+</sup>及 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的数量和肿瘤的分期以及浸润的深度呈高度正相关,且其浸润水平与癌旁组织的水平相比明显升高,得出在 CRC 患者中,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞和

CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>都能被当做 CRC 患者预后不良的独立危险因素,且水平越高,其预后就会越好的结论。CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 细胞比例的上调,可能提示肿瘤的进一步发展,肿瘤表现的抗原也随之增加暴露的机会,最终引起以 CD8<sup>+</sup>为代表的细胞免疫系统进一步提升。同样的,如果出现抑制性 T 细胞数量增加以及自然杀伤细胞数量的降低,这种情况可能提示我们肿瘤进展应该是通过一些特定的因素来抑制机体的非特异免疫。肿瘤细胞能够通过免疫逃逸较容易地出现进一步扩散或演变,表现在淋巴转移概率的增大,患者临床病理学分期较晚。

除切缘浸润性研究外,目前还有大量研究将特异性肿瘤标志物与 T 淋巴细胞亚群进行一致性的比对,最终发现 T 淋巴细胞的亚群分布在 CRC 的患者中可以作为一项体现其机体免疫功能水平的常用指标,而现有理论认为,处于免疫功能低下状态的患者,其体内已经进入休眠状态的肿瘤细胞可以脱离此前的抑制状态,转而进行持续增殖,最终出现临床可见的显性转移。KUWAHARA 等<sup>[23]</sup>通过 CD4<sup>+</sup>与 FOXP3<sup>+</sup>联合监测可以判断 CRC 预后,认为低 CD4<sup>+</sup>和低 FOXP3<sup>+</sup>的患者预后较差,对于 II、III 期应用放化疗的患者,此种特异性指标对治疗及预后有重要作用。

### 3 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞在 CRC 治疗过程中的变化

大约 80% 的 CRC 在诊断时处于局限期,而 20% 已经出现远处转移。手术切除仍然是局部 CRC 唯一的治疗选择。临床隐匿性微转移可能发生在手术部位,辅助化疗有助于根除微转移。对于局部晚期 CRC,有时需要新辅助化疗。对于累及淋巴结(III 期及以上)或远端部位的结肠癌,化疗可用于辅助治疗或姑息治疗。局部进展期直肠癌手术切除后通常需要放化疗。免疫治疗也是微卫星不稳定的转移性 CRC 的一种治疗选择<sup>[24]</sup>。

**3.1 手术治疗** 手术是目前临床效果较好的直肠癌治疗方法,主要有传统开放手术及腹腔镜下手术两种形式。不管是传统开放手术还是腹腔镜下手术,对于机体来说都是一种应激源,都会导致机体产生应激反应。在这种状态下,机体自身的免疫功能会在不同程度上被抑制,从而不能很好地发挥机体的抗肿瘤能力。患者的预后与机体免疫功能受抑制的程度密切相关,机体免疫功能被抑制得越严重,则预后越差<sup>[25]</sup>。总的来说,机体防御肿瘤生长的最主要免疫机制是细胞免疫,而细胞免疫中发挥主要作用的是 T 淋巴细胞,一旦 T 淋巴细胞亚群紊乱,会在不同程度上导致机体的免疫功能失调。有研究表明机体内 CD4<sup>+</sup>以及 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的表达水平可映射出机体此时的免疫功能情况,如果 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值降低,则说明此时

机体的免疫功能遭到抑制<sup>[26]</sup>。手术创伤对细胞免疫功能的影响主要表现为 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞水平下降。牛文博等<sup>[27]</sup>对 85 例行腹腔镜或开腹手术的 CRC 患者手术前后对比发现,术后 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平显著低于术前,而 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞水平则高于术前。同时腹腔镜术后 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平高于开腹手术患者,对于患者的免疫功能抑制更小。其他研究支持此类研究结果<sup>[28-29]</sup>,他们将患者术后 1、3、7 d 时的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平进行对比研究后得出,相对于传统开放性手术,通过腹腔镜进行治疗的患者术后 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平较高。这一研究结果提示,通过腹腔镜手术来治疗 CRC 患者,对机体免疫功能的抑制作用较小,有助于改善患者的预后。

**3.2 放化疗及靶向治疗** 与术后放疗不同,一些研究表明术前放疗在降低局部复发风险方面有好处,而作为一种辅助治疗,基于氟嘧啶的化疗可以提高 III 期患者和一部分 II 期患者的术后生存率<sup>[30]</sup>。目前,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐 2 类大分子单抗药物,一类以血管内皮生长因子为靶点,另一类以表皮生长因子受体为靶点。由于血管内皮生长因子靶向治疗已被纳入 CRC 治疗方案,一些抗血管生成药物(如贝伐珠单抗、瑞哥非尼、阿佛利西普)被引入。然而,哪些患者能从这种治疗中获益最多,目前尚未明确<sup>[31]</sup>。李世龙等<sup>[32]</sup>研究发现,与化疗前相比,CRC 患者应用奥沙利铂以及卡培他滨进行化疗后,其外周血中 CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量明显减少;而 CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的数量显著增多。与此同时,机体的细胞免疫、体液免疫以及自然杀伤细胞的免疫功能也明显下降。张健等<sup>[33]</sup>研究了单克隆抗体靶向治疗药物与化疗联合应用对 CRC 患者免疫功能的影响,结果发现,经单纯化疗或联合单克隆抗体靶向药物治疗后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>值相对于健康人群均较低,两组间的淋巴细胞亚群值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。而从患者治疗有效率方面看,单纯化疗组为 23%,而联合治疗组高达 63%,这一结果表明,化疗联合单克隆抗体靶向药物与单纯化疗相比,在没有过多抑制 CRC 患者的细胞免疫功能的基础上明显提高了疗效。

**3.3 免疫治疗** 近年来,免疫治疗已发展成为一种有效的治疗晚期癌症的策略<sup>[34-36]</sup>。因此,研究 CRC 患者体内的免疫调控机制对于临床诊断和治疗具有重要的指导意义。生物免疫治疗技术作为一种针对 CRC 患者的创新型治疗方法,已经呈现了一定的应用价值。CRC 患者的肿瘤微环境中往往存在着免疫抑制的现象,并且具有适应性及固有免疫细胞的水平及功能降低等现象,尤其在晚期癌症患者中免疫

抑制的表现更加鲜明。最近的一项Ⅲ期研究结果显示,与化疗相比,派姆单抗免疫治疗作为一线治疗对一部分转移性 CRC 患者的无进展生存期有显著改善<sup>[37]</sup>。LEE 等<sup>[38]</sup>发现溶瘤痘苗病毒能够选择性感染并杀死腹膜结肠癌细胞,抑制肿瘤血管生成,促进树突状细胞和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞向腹膜肿瘤结节浸润,还能通过在肿瘤微环境中重新编码免疫相关转录标记来重新激活抗癌免疫,从而消除结肠癌的腹膜转移,并通过多种机制有效抑制腹腔内恶性腹水的形成。

综上所述,CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞水平在一定意义上可以反映机体的抗肿瘤能力,可作为一项 CRC 诊治及预后的指标,但其具体机制仍需进一步深入研究。

### 参考文献

[1] JUNG D H, PARK H J, JANG H H, et al. Clinical impact of PD-L1 expression for survival in curatively resected colon cancer[J]. *Cancer Invest*, 2020, 38(7):406-414.

[2] BENSON A B, VENOOK A P, ALHAWARY M M, et al. NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2, 2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(4):359-369.

[3] ERIK O, BENGT G. Recurrence risk after up-to-date colon cancer staging, surgery, and pathology: analysis of the entire swedish population[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(9):1016-1025.

[4] IDOS G E, KWOK J, BONTHALA N, et al. The prognostic implications of tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):3360-3364.

[5] CAFRI G, YOSSEF R, PASETTO A, et al. Memory T cells targeting oncogenic mutations detected in peripheral blood of epithelial cancer patients [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):449-452.

[6] DONG C. Helper T cells and cancer-associated inflammation: a new direction for immunotherapy [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2017, 37(9):383-385.

[7] HAN S W, YANG X, QI Q, et al. Relationship between intestinal microorganisms and T lymphocytes in colorectal cancer [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(14):1655-1666.

[8] YU W, WANG Y, GUO P. Notch signaling pathway dampens tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells activity in patients with colorectal carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:535-542.

[9] LI K, BAIRD M, YANG J, et al. Conditions for the generation of cytotoxic CD4<sup>+</sup> Th cells that enhance CD8<sup>+</sup> CTL-mediated tumor regression [J]. *Clin Transl Immunology*, 2016, 5(8):95-103.

[10] 张泉, 邱思芳, 赵逵, 等. 结直肠癌及腺瘤患者 CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 和 CD28<sup>+</sup> T 淋巴细胞的亚群变化及临床意义 [J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(8):22-28.

[11] 李波. 结直肠癌患者外周血中淋巴细胞亚群的变化 [J]. *全科医学临床与教育*, 2016, 14(5):503-505.

[12] BAO X W, ZHANG H Y, WU W, et al. Analysis of the molecular nature associated with microsatellite status in colon cancer identifies clinical implications for immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001437-e001447.

[13] EDIN S, KAPRIO T, HAGSTRM J, et al. The prognostic importance of CD20<sup>+</sup> B lymphocytes in colorectal cancer and the relation to other immune cell subsets [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):19997-20002.

[14] HADRUP S, DONIA M, THORSTRATEN P. Effector CD4 and CD8 T cells and their role in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Microenviron*, 2013, 6(2):123-133.

[15] 刘畅, 王红艳. CD8<sup>+</sup> T 细胞活化与分化的分子机制 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(4):481-487.

[16] CHAN L F, SADAHIRO S, SUZUKI T, et al. Tissue-infiltrating lymphocytes as a predictive factor for recurrence in patients with curatively resected colon cancer: a propensity score matching analysis [J]. *Oncology*, 2020, 98(10):680-688.

[17] 肖体先, 张冠南, 邱志峰, 等. 结直肠癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群的研究 [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(6):453-455.

[18] 芦珊, 周玮. COX-2, CD4 及 CD8 在结直肠癌组织中的表达及其意义 [J]. *中外健康文摘*, 2012, 5(52):76-78.

[19] YU W F, WANG Y J, GUO P. Notch signaling pathway dampens tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T cell activity in patients with colorectal carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97(1):535-542.

[20] MORANDI F, MORANDI B, HORENSTEIN A L, et al. A non-canonical adenosinergic pathway led by CD38 in human melanoma cells induces suppression of T cell proliferation [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28):25602-25618.

[21] HIGASHI M, TOKUHIRA M, FUJINO S, et al. Loss of HLA-DR expression is related to tumor micro environment and predicts adverse outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(1):161-166.

[22] 傅超, 梅婷婷, 汪鸿涛, 等. 人结直肠癌组织 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞与患者预后的关系 [J]. *温州医科大学学报*, 2020, 50(1):30-35.

[23] KUWAHARA T, HAZAMA S, SUZUKI N, et al. Correction: intratumoural-infiltrating CD4<sup>+</sup> and FOXP3<sup>+</sup> T cells as strong positive predictive markers for the prognosis of resectable colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(2):983-984.

[24] THANIKACHALAM K, KHAN G. Colorectal cancer and nutrition [J]. *Nutrients*, 2019, 11(1):164-172.

[25] 谢波, 钱军, 喻大军, 等. 腹腔镜与开腹直肠癌手术对围手术期患者应激和免疫功能的影响 [J]. *广东医学*, 2016, 37(20):3068-3070.

- [26] 鲁德斌,刘两平,胡林忠,等.腹腔镜与开腹手术治疗直肠癌疗效及对患者应激反应、免疫功能和生活质量的影响[J].海南医学院学报,2016,22(3):289-291.
- [27] 牛文博,周超熙,张娟,等.结直肠癌腹腔镜与开腹手术对免疫功能的影响分析[J].中国免疫学杂志,2015,31(5):670-673.
- [28] 李天武.腹腔镜与开放手术治疗直肠癌对患者胃肠功能和免疫功能影响的对比分析[J].解放军预防医学杂志,2018,36(8):1009-1011.
- [29] 李松伟.腹腔镜与传统开腹手术对结直肠癌患者术后免疫功能及生理反应的影响[J].河南外科学杂志,2017,23(1):27-28.
- [30] DEJGER E, TANIS P J, VLEUGELS J, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207):1467-1480.
- [31] LECH G, SLOTWINSKI R, SLOTWINSKI R M, et al. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: recent therapeutic advances[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(5):1745-1755.
- [32] 李世龙,张宝,宋杨,等.结直肠癌患者化疗前后外周血 T/B/NK 淋巴细胞亚群水平研究[J].标记免疫分析与临床,2018,25(11):37-40.
- [33] 张健,陈晔.单克隆抗体靶向药物联合化疗对结直肠癌患者免疫功能的影响[J].贵州医药,2015,39(11):1026-1027.
- [34] SAMSTEIN R M, LEE C H, SHOUSHARI A N, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types [J]. Nat Genet, 2019, 51(2):202-206.
- [35] CHON H J, KIM H, NOH J H, et al. STING signaling is a potential immunotherapeutic target in colorectal cancer [J]. J Cancer, 2019, 10:4932-4938.
- [36] LEE W S, YANG H, CHON H J, et al. Combination of anti-angiogenic therapy and immune checkpoint blockade normalizes vascular-immune crosstalk to potentiate cancer immunity[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(9):1475-1485.
- [37] SHIU K K, AADRE T, KIM T W, et al. KEYNOTE-177: phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3):6-13.
- [38] LEE Y S, LEE W S, KIM C W, et al. Oncolytic vaccinia virus reinvigorates peritoneal immunity and cooperates with immune checkpoint inhibitor to suppress peritoneal carcinomatosis in colon cancer[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2):e000857-e000863.

(收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-06-03)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.038

## 舒更葡糖钠的临床应用进展

邓碧,何亚综述,郑晓铸<sup>△</sup>审校

重庆市渝北区人民医院麻醉手术室,重庆 401120

关键词:舒更葡糖钠;肌松剂;肌松拮抗

中图分类号:R969.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)18-2762-04

舒更葡糖钠是一种新型氨基非去极化肌松药特异性拮抗剂<sup>[1]</sup>。该药可以快速、彻底逆转中度和深度肌松,为全身麻醉时安全使用肌松药物、减少肌松残余的发生提供可靠的保障。舒更葡糖钠于 2005 年首次报道在临床使用<sup>[2]</sup>,最早于 2008 年 7 月在欧洲批准上市,目前已在包括美国和日本在内的 79 个国家注册上市。该药 2017 年 4 月在中国上市,目前国内已逐渐应用于临床。本文结合近年来的文献报道,对舒更葡糖钠的药理机制、药代动力学特点及临床应用进行归纳总结,以为麻醉医师提供该药的临床应用依据。

### 1 舒更葡糖钠的药理机制和药代动力学特点

**1.1 药理机制** 舒更葡糖钠是一种经修饰的  $\gamma$ -环糊精类衍生物,由 8 个葡萄糖分子组成,具有亲脂性的核心和亲水性的外腔。1 分子舒更葡糖钠能够特异性

非共价结合 1 分子氨基甾体类非去极化肌松药<sup>[3]</sup>。主要结合阶段分两个步骤:(1)静脉注射舒更葡糖钠后药物立即分布在细胞外液中,包裹所有氨基甾体类非去极化肌松药;(2)神经肌肉接头周围组织内的肌松药浓度降低,与神经肌肉接头处产生浓度差,肌松药转移到周围组织并立即被舒更葡糖钠包裹。新形成的复合物非常稳定,不受酸碱状态和温度影响<sup>[4]</sup>,复合物之间的稳定是依靠肌松药所带正电荷的季铵离子和舒更葡糖钠带负电荷侧链间的静电作用来形成的。而被高亲和性包裹的肌松药会立即失去活性,使血液和组织中肌松药的浓度迅速下降,神经肌肉接头功能恢复常态,从而起到拮抗肌松的作用。在甾体类神经肌肉阻滞剂中,舒更葡糖钠对肌松药的亲和力因聚合/解聚率的不同而不同,其中舒更葡糖钠与哌库溴铵的亲和力最强,罗库溴铵次之,然后是维库溴

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:22141778@qq.com.

本文引用格式:邓碧,何亚,郑晓铸.舒更葡糖钠的临床应用进展[J].检验医学与临床,2021,18(18):2762-2765.