

外周血干细胞样记忆性 T 细胞在肾癌患者中的表达水平及临床意义

陈 婷 黄小雨 杨栋梁 孙方许 蒋晓东

摘 要 **目的** 研究肾癌患者外周血干细胞样记忆性 T 细胞(stem-like memory T cells, TSCM) 的分布特征, 探讨 TSCM 与临床病理特征的关系。**方法** 选取 2019 年 1 月~2020 年 3 月连云港第一人民医院收治的 65 例肾癌患者为肾癌组, 同期 30 例健康志愿者为健康组。运用流式细胞术检测两组患者外周血中初始 T 细胞(naive T cells, TN) 和 TSCM 比例, 比较肾癌组与健康组的差异, 分析 TSCM、TN 和 TSCM/TN 值与临床病理特征的关系。**结果** 与健康组比较, 肾癌组患者外周血 TSCM 比例($0.15\% \pm 0.06\%$ vs $0.20\% \pm 0.11\%$, $t = 2.524$, $P < 0.05$) 和 TN 比例($2.66\% \pm 1.18\%$ vs $6.29\% \pm 1.58\%$, $t = 12.499$, $P < 0.01$) 均明显降低, TSCM/TN 值($6.48\% \pm 3.70\%$ vs $3.31\% \pm 1.82\%$, $t = 5.600$, $P < 0.01$) 明显升高。肾癌患者中, TSCM 比例与肿瘤 TNM 分期($r = -0.258$, $P < 0.05$) 和 Fuhrman 核分级($r = -0.271$, $P < 0.05$) 呈负相关; TN 比例与肿瘤 TNM 分期($r = -0.447$, $P < 0.01$) 和 Fuhrman 核分级($r = -0.263$, $P < 0.05$) 呈负相关; TSCM/TN 值与肿瘤 TNM 分期($r = 0.433$, $P < 0.01$) 呈正相关。**结论** 肾癌患者外周血 TSCM、TN 及 TSCM/TN 值与肿瘤 TNM 分期和 Fuhrman 核分级密切相关, 可用于评估肿瘤发生、发展情况, TSCM 在肾癌的过继性免疫治疗中具有广阔的应用前景。

关键词 肾癌 干细胞样 T 细胞 初始 T 细胞 T 淋巴细胞亚群 细胞免疫

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.018

Expression and Clinical Significance of Peripheral Blood Stem-like Memory T Cells in Patients with Renal Cell Carcinoma. Chen Ting, Huan Xiaoyu, Yang Dongliang, et al. Graduate School of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221004, China

Abstract Objective To study the expression of peripheral blood stem-like memory T cells (TSCM) in patients with renal cell carcinoma and to analyze their relationship to clinicopathological characteristics. **Methods** From January 2019 to March 2020, there were 65 patients with renal cell carcinoma in the First People's Hospital of Lianyungang served as renal cell carcinoma group and 30 healthy volunteers as healthy group. The percentages of naive T cells (TN) and TSCM in the peripheral blood were detected by flow cytometry and the differences between the two groups were compared. The relationship of clinicopathological features to TSCM, TN and TSCM/TN ratio was analyzed. **Results** Compared with healthy group, the percentages of TSCM ($0.15\% \pm 0.06\%$ vs $0.20\% \pm 0.11\%$, $t = 2.524$, $P < 0.05$) and TN ($2.66\% \pm 1.18\%$ vs $6.29\% \pm 1.58\%$, $t = 12.499$, $P < 0.01$) in peripheral blood of the renal cell carcinoma patients decreased significantly, while the ratio of TSCM to TN ($6.48\% \pm 3.70\%$ vs $3.31\% \pm 1.82\%$, $t = 5.600$, $P < 0.01$) increased significantly. The proportion of TSCM was negatively correlated with tumor TNM stage ($r = -0.258$, $P < 0.05$) and Fuhrman grade ($r = -0.271$, $P < 0.05$). The proportion of TN was negatively correlated with tumor TNM stage ($r = -0.447$, $P < 0.01$) and Fuhrman grade ($r = -0.263$, $P < 0.05$). The ratio of TSCM to TN was positively correlated with tumor TNM stage ($r = 0.433$, $P < 0.01$). **Conclusion** TSCM, TN and the ratio of TSCM to TN in peripheral blood of patients with renal cell carcinoma are closely related to tumor TNM stage and Fuhrman grade, which could be used to evaluate the occurrence and development of tumor. TSCM might have important clinical application value in adaptive or engineered cell immunotherapy of renal cell carcinoma.

Key words Renal cell carcinoma; Stem-like memory T cells; Naive T cells; T-lymphocyte subset; Cellular immunity

肾细胞癌简称肾癌, 占全球恶性肿瘤的 2% ~ 3%, 近年来世界范围内的肾癌发生率呈上升趋势^[1]。肾癌早期临床症状不明显, 大多数患者在健康体检或

其他影像学检查时发现, 约 17% 的患者在初次诊断时伴有远处转移, 严重影响肾癌患者的生命健康^[2]。肾癌是泌尿系统最致命的癌症, 其 5 年生存率仅为 73%, 而前列腺癌和膀胱癌的 5 年生存率分别是 99% 和 77%^[3]。近年来有关肾癌免疫原性特征的研究进展迅速, 免疫疗法在肾癌治疗中展现出巨大的潜力^[4,5]。个体化疫苗、程序性死亡分子-1 (pro-

基金项目: 江苏省研究生实践创新计划项目 (SJCX190943)

作者单位: 221004 徐州医科大学 (陈婷、黄小雨、杨栋梁); 222000 徐州医科大学附属连云港医院 (许方许、蒋晓东)

通讯作者: 蒋晓东, 电子信箱: jxdysy1970@163.com

grammed death - 1, PD - 1) 或程序性死亡分子配体 - 1 (programmed death - ligand 1, PD - L1) 抑制剂和嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (chimeric antigen receptor T - cell immunotherapy, CAR - T) 等均是具有前景的治疗方案^[6,7]。这些治疗的效果是由 T 淋巴细胞介导的, 这表明 T 细胞和适应性免疫反应在机体抗肿瘤反应中起着至关重要的作用。

源自初始 T 细胞 (naive T cells, TN) 的干细胞样记忆性 T 细胞 (stem - like memory T cells, TSCM) 是一个具有干细胞特征的记忆性 T 细胞 (memory T cells, TM) 亚群, 能够自我更新增殖和长期存活, 在抗原再次刺激下, 能快速做出免疫应答。有文献报道 TSCM 在小鼠模型中具有很强的抗肿瘤作用, 在过继转移治疗宿主病的整个过程中持续存在, 并具有持久存活和多向分化的能力^[8]。目前, 国内外对 TSCM 在肾癌中的研究报道较少。因此, 本研究对肾癌患者外周血干细胞样记忆性 T 细胞分布特征进行分析, 探讨 TSCM 与临床病理特征的关系, 同时期望为 TSCM 在肾癌中的研究提供新的见解, 并有利于细胞免疫治疗。

对象与方法

1. 研究对象: 选取 2019 年 9 月 ~ 2020 年 6 月连云港第一人民医院就诊的病房肾癌患者 65 例为肾癌组, 其中男性 46 例, 女性 19 例, 患者年龄 30 ~ 78 岁, 患者中位年龄为 60 岁; 左侧肾癌 27 例, 右侧肾癌 38 例; 参照肾癌 TNM 分期系统: I 期 32 例, II 期 10 例, III 期 14 例, IV 期 9 例; 病理类型均为透明细胞癌。纳入标准: ①经组织学证实为肾癌; ②未接受抗肿瘤的相关治疗 (免疫治疗、靶向治疗、手术治疗等); ③不合并其他肿瘤及自身免疫性疾病; ④自愿参加本研究

并签署同意书。同期选取笔者医院健康献血者 30 例为健康组, 其中男性 19 例, 女性 11 例, 年龄 33 ~ 72 岁, 中位年龄为 52 岁, 所有研究对象签署知情同意书。

2. 主要试剂与仪器: 人淋巴细胞分离液 LymphoprepTM、含 2% 胎牛血清的磷酸盐缓冲液、SepMateTM - 50 试管购自加拿大 Stemcell 公司, 鼠抗人 CD3 - APC - Cy7 抗体、鼠抗人 CD45RA - V450 抗体、鼠抗人 CD45RO - PE - Cy7 抗体、鼠抗人 CCR7 - BV510 抗体、鼠抗人 CD95 - BV605 抗体购自美国 Becton Dickinson 公司, BD LSRF tessa 流式细胞仪购自美国 Becton Dickinson 公司。

3. 外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 分离: 所有入组人群禁食 6 ~ 8 h, 采集静脉血 5 ml, 肝素抗凝后采用 SepMateTM - 50 试管按照说明书步骤通过密度梯度离心法从外周全血样本中分离得到 PBMC。

4. 流式细胞术检测外周血中 TN、TSCM 的表达水平: 取 200 μ l 磷酸盐缓冲液分别将各组的 PBMC 重悬, 每组设 anti - CD3 - APC - Cy7、anti - CD45RA - V450、anti - CD45RO - PE - Cy7、anti - CCR7 - BV510、anti - CD95 - BV605 单标管和同型健康对照管, 分别加入上述抗体及同型对照抗体, 混匀, 室温避光。加入 2 ml 磷酸盐缓冲液洗涤, 2000 r/min, 离心 2 min, 弃去上清液, 重复 1 次, 取终浓度 1% 的多聚甲醛 500 μ l 制成单细胞悬液。采用 BD LSRF tessa 流式细胞仪, 以 CD3⁺CD45RA⁺CD45RO⁻CCR7⁺CD95⁻ 为 TN 表型, CD3⁺CD45RA⁺CD45RO⁻CCR7⁺CD95⁺ 为 TSCM 表型 (图 1)。

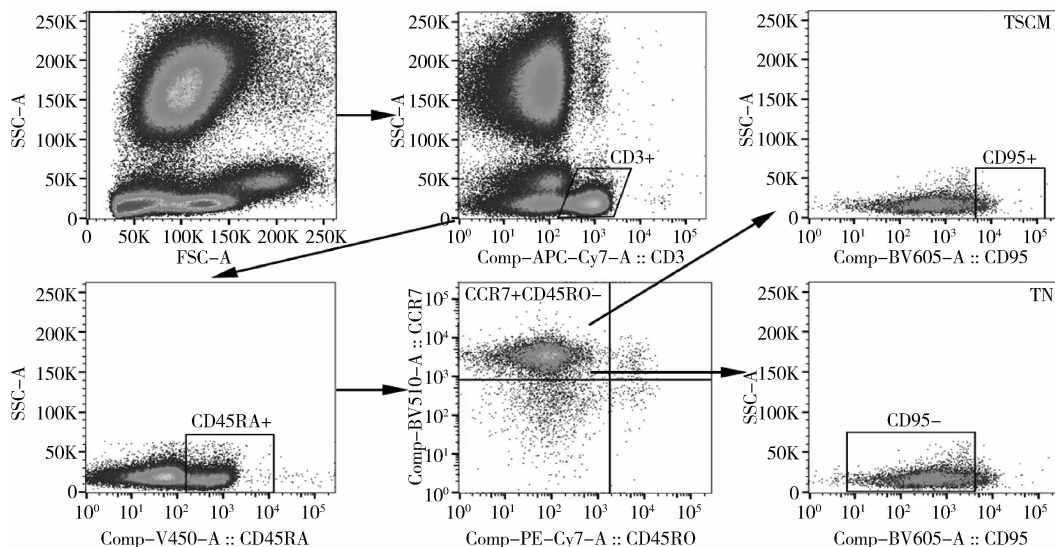


图 1 肾癌患者外周血中 TSCM 和 TN 的流式细胞术二维点阵图

5. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。经 *Kolmogorov - Smirnov* ($K - S$) 检验,各计量资料均符合正态分布,所有计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两个独立样本均数比较采用 t 检验;各指标与病理特征之间的相关性采用 *Spearman* 相关性检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肾癌组和健康组外周血中 TSCM、TN 及 TSCM/TN 表达水平比较:与健康组比较,肾癌组患者外周血中 TSCM 比例 ($0.15\% \pm 0.06\%$ vs $0.20\% \pm 0.11\%$, $t = 2.524$, $P < 0.05$) 和 TN 比例 ($2.66\% \pm 1.18\%$ vs $6.29\% \pm 1.58\%$, $t = 12.499$, $P < 0.01$) 均明显降低,TSCM/TN 值 ($6.48\% \pm 3.70\%$ vs $3.31\% \pm 1.82\%$, $t = 5.600$, $P < 0.01$) 明显升高,详见表 1。

表 1 肾癌组和健康组外周血中 TSCM、TN 及 TSCM/TN 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

指标	肾癌组 ($n = 65$)	健康组 ($n = 30$)	t	P
TSCM	0.15 ± 0.06	0.20 ± 0.11	2.524	< 0.05
TN	2.66 ± 1.18	6.29 ± 1.58	12.499	< 0.01
TSCM/TN	6.48 ± 3.70	3.31 ± 1.82	5.600	< 0.01

表 2 65 例肾癌患者外周血 TSCM、TN 及 TSCM/TN 与临床病理资料关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理资料	n	TSCM (%)	t	P	TN (%)	t	P	比值 (%)	t	P
性别										
男性	46	0.15 ± 0.06	0.753	0.454	2.75 ± 1.19	0.980	0.331	6.47 ± 3.81	0.039	0.969
女性	19	0.14 ± 0.07			2.43 ± 1.14			6.51 ± 3.51		
年龄 (岁)										
≤ 60	30	0.16 ± 0.06	1.762	0.083	2.63 ± 1.08	0.181	0.857	7.02 ± 3.94	1.079	0.285
> 60	35	0.13 ± 0.06			2.68 ± 1.26			6.02 ± 3.46		
病灶长径 (cm)										
≤ 5	50	0.14 ± 0.06	0.798	0.428	2.73 ± 1.16	0.865	0.390	6.19 ± 3.78	1.183	0.241
> 5	15	0.16 ± 0.07			2.43 ± 1.25			7.47 ± 3.32		
TNM 分期										
I + II	42	0.16 ± 0.06	2.935	< 0.01	3.29 ± 0.91	10.039	< 0.01	5.20 ± 2.38	3.583	< 0.01
III + IV	23	0.12 ± 0.04			1.49 ± 0.53			8.82 ± 4.51		
Fuhrman 分级										
$G_1 + G_2$	49	0.15 ± 0.06	0.959	0.341	2.88 ± 1.19	2.854	< 0.01	6.12 ± 3.51	1.386	0.171
$G_3 + G_4$	16	0.13 ± 0.06			1.97 ± 0.84			7.59 ± 4.16		
有无累及被膜										
有	20	0.16 ± 0.06	0.921	0.361	2.48 ± 1.23	0.805	0.424	7.30 ± 3.20	1.194	0.237
无	45	0.14 ± 0.06			2.73 ± 1.15			6.12 ± 3.88		

3. 肾癌患者外周血 TSCM、TN 及 TSCM/TN 与临床病理特征相关性:TSCM 比例与 TNM 分期 ($r = -0.258$, $P < 0.05$)、Fuhrman 分级 ($r = -0.271$, $P < 0.05$) 呈负相关;TN 比例与 TNM 分期 ($r = -0.447$, $P < 0.01$)、Fuhrman 分级 ($r = -0.263$, $P < 0.05$) 呈负

2. 肾癌患者外周血 TSCM、TN 及 TSCM/TN 与临床病理资料关系:与 I 期 + II 期肾癌患者比较, III 期 + IV 期患者外周血中 TSCM 比例 ($0.12\% \pm 0.04\%$ vs $0.16\% \pm 0.06\%$, $t = 2.935$, $P < 0.01$) 明显降低。而 TSCM 比例水平与性别、年龄、病灶长径、Fuhrman 分级和有无被膜侵犯无关 ($P > 0.05$)。I 期 + II 期患者和 III 期 + IV 期患者外周血中 TN 比例分别为 $3.29\% \pm 0.91\%$ 、 $1.49\% \pm 0.53\%$, I 期 + II 期患者 TN 比例高于 III 期 + IV 期患者 ($t = 10.039$, $P < 0.01$);与 Fuhrman 分级 $G_1 + G_2$ 患者比较, $G_3 + G_4$ 患者外周血中 TN 比例 ($1.97\% \pm 0.84\%$ vs $2.88\% \pm 1.19\%$, $t = 2.854$, $P < 0.01$) 明显降低。而 TN 比例水平与性别、年龄、病灶长径和有无被膜侵犯无关 ($P > 0.05$)。I 期 + II 期患者和 III 期 + IV 期患者外周血中 TSCM/TN 值分别为 $5.20\% \pm 2.38\%$ 、 $8.82\% \pm 4.51\%$, I 期 + II 期患者 TSCM/TN 值低于 III 期 + IV 期患者 ($t = 3.583$, $P < 0.01$)。而 TSCM/TN 值水平与性别、年龄、病灶长径、Fuhrman 分级和有无被膜侵犯无关 ($P > 0.05$), 详见表 2。

相关;TSCM/TN 值与 TNM 分期 ($r = 0.433$, $P < 0.01$) 呈正相关, 详见表 3。

讨 论

多数肾癌患者早期临床表现不明显, 待出现血尿、腰痛、肿块等症状时多已进展至晚期。恶性肿瘤

表 3 肾癌患者外周血 TSCM、TN 及 TSCM/TN 与临床病理特征相关性

病理特征	TSCM		TN		TSCM/TN	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
病灶长径	-0.091	0.472	-0.022	0.864	0.006	0.965
TNM 分期	-0.258	<0.05	-0.447	<0.01	0.433	<0.01
Fuhrman 分级	-0.271	<0.05	-0.263	<0.05	0.160	0.204
有无累及被膜	0.223	0.074	0.125	0.310	-0.040	0.834

的发生、发展一直处于机体的免疫监视之下,免疫系统包括组织免疫和细胞免疫,其中细胞免疫尤其是 T 淋巴细胞起着关键作用。T 淋巴细胞是一个复杂的细胞亚群,机体在初次接触抗原后,TN 增殖分化为 TM,最终分化为效应 T 细胞 (effector T cells, Teff)。Hotta 等^[9] 研究报道 CD45RO⁺ TM 在肾癌患者的宿主防御中起着至关重要的作用,可作为免疫功能指标,具有独立的预后判断价值。TM 可以根据细胞表面趋化因子受体 (CCR7) 和淋巴结归巢分子 (CD62L) 分为典型的中央记忆性 T 细胞 (central memory T cells, TCM) 和效应记忆性 T 细胞 (effector memory T cells, TEM)^[10]。

随着 TSCM 亚群的发现,传统的 T 细胞线性分化模式被打破,T 细胞分化模式改变为 TN→Teff→TSCM→TCM→TEM→Teff^[11]。TSCM 具有的细胞特性使其在抗肿瘤的免疫反应中成为了研究热点,但它在外周血中的比例很低^[12]。Gattinoni 等^[8] 研究表明对外周血中 TSCM 表型进行鉴定,发现其与 TN 具有相似表面标志物 CD62L,归巢于次级淋巴结,发挥持久的免疫监视作用。同时,TSCM 高表达干细胞相关表面标志物 CD127,低表达与 T 细胞衰老细胞相关标志物 CD57 等,能够长期在体内增殖存活,发挥抗肿瘤效应^[12-14]。

TSCM 具有很强的自我更新、增殖、多向分化和持久存活能力,在免疫细胞治疗中具有重大应用前景。本研究发现,与健康组比较,肾癌组患者外周血中 TSCM 比例和 TN 比例均明显降低,TSCM/TN 明显升高。肾癌患者荷瘤状态下存在多种基因突变,机体免疫功能降低,TSCM 及 TN 比例减少,在肿瘤抗原的刺激下,T 淋巴细胞对肿瘤的免疫杀伤作用下降。王子文等^[15] 研究发现,胃癌患者中 TSCM 和 TN 与组织分化程度呈正相关,TN 与肿瘤分期呈负相关,TSCM/TN 值与肿瘤分期呈正相关,与本研究结果相似,肾癌患者 TMN 分期高 (Ⅲ期 + Ⅳ期) 患者外周血中 TSCM 比例比 TMN 分期低 (Ⅰ期 + Ⅱ期) 明显降低,且与

TNM 分期、Fuhrman 分级呈负相关;TMN 分期低和核 Fuhrman 分级低 (G₁ + G₂) 患者外周血 TN 比例均高于 TMN 分期高和核 Fuhrman 分级高 (G₃ + G₄) 患者,且与 TNM 分期、Fuhrman 分级呈正相关。肿瘤细胞分泌以及产生大量的免疫因子抑制 TSCM 等淋巴细胞的表达,造成细胞免疫功能紊乱,从而利于肿瘤的侵袭和转移。本研究发现,TSCM/TN 值在 TNM 分期高患者中明显高于分期低的患者,且与 TNM 分期呈正相关。Wnt/β - catenin 信号通路参与肾癌发生、发展的病理过程,Yan 等^[16] 研究发现随着肿瘤进展,通过抑制 GSK - β 磷酸化激活 Wnt/β - catenin 信号通路维持了较低分化的记忆 T 细胞,TSCM 在 TNM 分期高的肾癌患者抗肿瘤效应中发挥重要作用。

过继性免疫治疗是对肾癌患者进行综合治疗的重要手段,将在体外扩增的具有抗肿瘤活性的细胞回输患者体内发挥抗肿瘤作用^[17-19]。过继性免疫治疗大多数基于终末分化效应 T 细胞,难以在体内发挥持久的抗肿瘤效应,而其抗肿瘤效应与回输细胞的增殖和持久能力呈正相关^[19]。因此,需要研究具有长期存活和自我更新能力的记忆淋巴细胞,为肾癌提供潜在的免疫治疗策略。TSCM 是一类具有干细胞特性的低分化早期 T 细胞亚群,并展示出显著优于终末分化的效应 T 细胞的长期生存能力及抗肿瘤活性。TSCM 所具有的特点,决定其在未来肾癌过继性免疫治疗领域中具有广阔的应用前景,笔者推测 TSCM 的免疫监视能力可能受到某些促肿瘤因子的抑制,值得进一步研究。

综上所述,肾癌患者外周血 TSCM、TN 及 TSCM/TN 值与肿瘤 TNM 分期和 Fuhrman 核分级密切相关,可用于评估肿瘤发生、发展情况,TSCM 在肾癌的过继性免疫治疗中具有广阔的应用前景。

参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30

2 Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer [J]. Lancet, 2016, 387(10021): 894-906

3 Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363-385

4 Lee CH, Motzer RJ. Immune checkpoint therapy in renal cell carcinoma [J]. Cancer J, 2016, 22(2): 92-95

5 陈旭, 李伟. 肾癌免疫治疗的研究进展 [J]. 生命的化学, 2018, 38(3): 438-444

6 李思明, 盛锡楠. 2018 年肾癌内科治疗进展盘点 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 15-19 (下转第 137 页)

反应对机体各种重要器官功能有损伤。在本研究中,术前单次行 ESPB 可维持术中血流动力学稳定,原因可能与局部麻醉药通过肋横突间孔浸润脊神经前后根,抑制躯体神经和内脏神经的传导,从而阻断了伤害性刺激的传递有关。本研究虽然未发现连续 ESPB 对皮质醇的分泌的显著影响,但先前的研究已表明,持续 ESPB 可减少胸腔镜肺叶切除或肺楔形切除术手术患者体内 IL-6 的释放,增加抗炎性因子 IL-10 的生成^[11]。猜测可能原因在于 ESPB 不能完全阻断手术区域的伤害性刺激传导到中枢,从而不能完全抑制下丘脑-垂体-肾上腺系统分泌皮质醇。

E 组恢复室停留时间明显低于 P 组,可能与 E 组术前行单次 ESPB,更好地缓解了术后早期疼痛,使拔管清醒时 E 组静息与咳嗽时 NRS 评分显著低于 P 组,减少由疼痛导致的术后躁动及低氧血症发生率。E 组在术后康复各项指标上明显优于 P 组,这提示全身麻醉复合连续 ESPB 的预后效果满意。分析原因主要是实验组患者有较少的疼痛及术后不良反应,这能早期促进患者进行下地活动和肺功能锻炼,减轻术后疲劳,促进早期康复。

综上所述,与静脉自控镇痛泵比较,连续竖脊肌平面阻滞用于胸腔镜肺癌根治术可维持术中血流动力学稳定,减少术中及术后镇痛药物用量,减少恢复室停留时间,减轻术后疼痛及疲劳感,利于术后早期康复。

参考文献

- 1 Wang H, Li S, Liang N, *et al.* Postoperative pain experiences in Chinese adult patients after thoracotomy and video-assisted thoracic sur-

gery[J]. J Clin Nurs, 2017, 26(17-18): 2744-2754

- 2 Grogan EL, Jones DR. VATS lobectomy is better than open thoracotomy: what is the evidence for short-term outcomes? [J]. Thorac Surg Clin, 2008, 18(3): 249-258
- 3 肖红莲. 胸科手术中全麻复合硬膜外麻醉对患者血流动力学的影响[J]. 中外医疗, 2019, 38(24): 31-33
- 4 De Cassai A, Bonvicini D, Correale C, *et al.* Erector spine plane block: a systematic qualitative review [J]. Minerva Anesthesiol, 2019, 85: (1)308-319
- 5 Scimia P, Basso RE, Droghetti A, *et al.* The ultrasound-guided continuous erector spinae plane block for postoperative analgesia in video-assisted thoracoscopic lobectomy[J]. Reg Anesth Pain Med, 2017, 42(4): 537
- 6 杨建兵, 王浩杰, 严峰. 超声引导下不同部位神经阻滞用于胸腔镜手术镇痛的对比研究[J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(8): 36-41
- 7 黎旭曦. 胸外科术后镇痛的研究进展[J]. 养生保健指南, 2018, 27: 213, 289
- 8 郭敏. 超声引导下胸椎旁神经阻滞与竖脊肌平面阻滞在胸腔镜肺叶切除术中的镇痛效果观察[J]. 临床医学工程, 2020, 27(3): 257-258
- 9 许伟春, 吴良永, 何莹, 等. 超声引导下竖脊肌平面阻滞与肋间神经阻滞在胸腔镜肺癌根治术后镇痛效果比较[J]. 浙江临床医学, 2020, 22(1): 129-130
- 10 马丹旭, 任惠龙, 芮燕, 等. 超声引导下单次竖脊肌平面阻滞对胸腔镜下肺叶切除患静脉自控镇痛效果的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(10): 965-967
- 11 周坤鹏, 赵雪, 陈慧, 等. 连续竖脊肌平面阻滞在胸腔镜手术中的应用[J]. 医学研究杂志, 2020, 9: 173-176, 106

(收稿日期: 2020-12-04)

(修回日期: 2020-12-20)

(上接第 79 页)

- 7 吴海欧, 于常华. 转移性肾癌靶向治疗和免疫治疗的现状与进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(21): 3920-3922
- 8 Gattinoni L, Lugli E, Ji Y, *et al.* A human memory T cell subset with stem cell-like properties[J]. Nat Med, 2011, 17(10): 1290-1297
- 9 Hotta K, Sho M, Fujimoto K, *et al.* Prognostic significance of CD45RO+ memory T cells in renal cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2011, 105(8): 1191-1196
- 10 Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life[J]. Immunity, 2018, 48(2): 202-213
- 11 Henning AN, Roychoudhuri R, Restifo NP. Epigenetic control of CD8+ T cell differentiation[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(5): 340-356
- 12 张震, 张毅. 记忆性 T 细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(3): 257-262
- 13 Lu X, Song B, Weng W, *et al.* CD4+ T memory stem cells correlate with disease progression in chronically HIV-1-infected patients[J].

Viral Immunol, 2017, 30(9): 642-648

- 14 Hong H, Gu Y, Sheng SY, *et al.* The distribution of human stem cell-like memory T cell in lung cancer[J]. Immunother, 2016, 39(6): 233-240
- 15 王子文, 李莉, 刘珏良, 等. 胃癌患者外周血记忆性干细胞样 T 细胞的分布特征及临床意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2019, 39(6): 448-453
- 16 Yan C, Chang J, Song X, *et al.* Memory stem T cells generated by Wnt signaling from blood of human renal clear cell carcinoma patients[J]. Cancer Biol Med, 2019, 16(1): 109-124
- 17 郑培浩, 刘毅, 岑坚, 等. 树突状细胞联合细胞因子诱导的杀伤细胞免疫治疗对肾癌和非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J]. 临床军医杂志, 2014, 42(2): 124-127
- 18 张澎, 张静, 刘亮, 等. CIK 治疗转移性肾癌的临床疗效评价及预后影响因素分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(10): 732-735
- 19 Met O, Jensen KM, Chamberlain CA, *et al.* Principles of adoptive T cell therapy in cancer[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(1): 49-58

(收稿日期: 2020-12-28)

(修回日期: 2021-01-13)