



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

肺癌患者外周血和胸腔积液T细胞受体组库特征分析

宋娟, 王林林, 胡洁, 宋元林, 童琳

引用本文:

宋娟, 王林林, 胡洁, 宋元林, 童琳. 肺癌患者外周血和胸腔积液T细胞受体组库特征分析[J]. 中国临床医学, 2024, 31(1): 60-67.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20231869>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

多槽硅胶软管联合单项式负压引流系统在单操作孔胸腔镜肺癌手术中的临床应用

Clinical application of multi-groove silicone hose combined with monomial negative pressure drainage system in single utility thoracoscopic lung cancer surgery

中国临床医学. 2020, 27(5): 848-851 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200198>

抗GPC3/CD3双特异性重链抗体的制备及其抗肝癌作用评价

Preparation of anti-GPC3/CD3 bispecific heavy chain antibody and evaluation of its anti-liver cancer effect

中国临床医学. 2021, 28(3): 416-421 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210990>

一线和二线免疫治疗对非小细胞肺癌患者外周血免疫抑制细胞的影响

Clinical efficacy of first-line and second-line immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer and their effects on peripheral immunosuppressive activity

中国临床医学. 2021, 28(3): 342-347 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210511>

新型自体T细胞回输治疗晚期实体肿瘤的安全性及疗效分析

The safety and efficacy of a novel autologous T cell therapy for advanced malignant solid tumors

中国临床医学. 2021, 28(5): 808-812 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210594>

单孔与多孔胸腔镜切除右上肺叶治疗早期非小细胞肺癌:单中心回顾性倾向配比研究

Comparison of uniport and multiport video-assisted thoracoscopic surgery for the surgical resection of non-small-cell lung cancer in superior lobe of right lung: a retrospective propensity matching analysis

中国临床医学. 2021, 28(1): 23-26 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202530>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20231869

· 论 著 ·

肺癌患者外周血和胸腔积液 T 细胞受体组库特征分析

宋娟^{1,2}, 王林林¹, 胡洁¹, 宋元林^{1,2}, 童琳^{1*}

1. 复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科, 上海 200032

2. 上海市重大传染病与生物安全研究院, 上海 200032

[摘要] **目的** 比较肺癌患者外周血和胸腔积液的 T 细胞受体 (TCR) 组库的免疫学特征。**方法** 收集 2020 年 7 月至 2021 年 1 月在复旦大学附属中山医院就诊的 5 例合并恶性胸腔积液肺癌患者的外周血和胸腔积液, 分离外周血单个核细胞 (PBMC) 和胸腔积液单个核细胞 (PEMC), 提取基因组 DNA, 采用 Illumina MiSeq 平台对 TCR 进行高通量测序, 分析 TCR 组库的多样性等特征。**结果** PBMC 和 PEMC 中的 TCR 克隆型、VJ pairs 和互补决定区 3 (CDR3) 序列的多样性和相关性差异均无统计学意义。PBMC 中检测到的 TCR 克隆数量高于 PEMC ($P<0.05$), VJ pairs 和 CDR3 数量与 PEMC 差异无统计学意义。PBMC 和 PEMC 配对样本的共有 VJ pairs 数量占总 VJ pairs 的比例高于共有克隆型和 CDR3 序列的数量比例 ($P<0.05$), 后两者差异无统计学意义。PEMC 中高扩增克隆 (HEC) 数量和占比均高于 PBMC。同时鉴定了 36 个在 PBMC 和 PEMC 中差异表达的 VJ pairs, 其中 25 个在 PEMC 中表达升高、9 个在 PEMC 中表达降低。**结论** 肺癌患者外周血和胸腔积液的 TCR 组库表现出不同的特征性变化, 可能为肺癌重要的免疫病理学特征。

[关键词] 肺癌; 恶性胸腔积液; T 细胞受体组库; 外周血单个核细胞; 胸腔积液单个核细胞; 多样性

[中图分类号] R 734.2 **[文献标志码]** A

Characteristics of T cell receptor repertoire in peripheral blood and pleural effusion of lung cancer patients

SONG Juan^{1,2}, WANG Linlin¹, HU Jie¹, SONG Yuanlin^{1,2}, TONG Lin^{1*}

1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Shanghai Institute of Infectious Disease and Biosecurity, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective** To compare the immunological characteristics of T cell receptor (TCR) repertoire between peripheral blood and pleural effusion in patients with lung cancer. **Methods** Peripheral blood and pleural effusion samples were collected from 5 lung cancer patients with malignant pleural effusion hospitalized in Zhongshan Hospital, Fudan University from July 2020 to January 2021. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and pleural effusion mononuclear cells (PEMC) were isolated, and genomic DNA was extracted. The diversity and other characteristics of TCR repertoire were analyzed. **Results** There were no significant differences in the diversity and correlation of TCR clonotypes, VJ pairs and complementarity determining region 3 (CDR3) sequences between PBMC and PEMC. The number of TCR clones detected in PBMC was significantly higher than that in PEMC ($P<0.05$). The numbers of VJ pairs and CDR3 were not significantly different between PBMC and PEMC. The ratio of the number of shared VJ pairs to the total VJ pairs was higher than the ratio of the number of shared clonotypes and CDR3 sequences in PBMC and PEMC paired samples ($P<0.05$), and the latter two were not significantly different. Both the number and proportion of highly expanded clones (HEC) in PEMC were higher than those in PBMC. Thirty-six VJ pairs that were differentially expressed between PBMC and PEMC were also identified, 25 of which were increased and 9 were decreased in PEMC. **Conclusions** The TCR repertoire in peripheral blood and pleural effusion in lung cancer patients showed different characteristics. TCR repertoire is of great significance to understand the immunopathological characteristics of lung cancer.

[Key Words] lung cancer; malignant pleural effusion; T cell receptor repertoire; peripheral blood mononuclear cell; pleural effusion mononuclear cell; diversity

[收稿日期] 2023-11-20

[接受日期] 2024-01-17

[基金项目] 国家自然科学基金 (82170088), 上海市临床重点专科建设项目 (shslczdk02201), 上海市科学技术委员会上海市肺部炎症与损伤重点实验室项目 (20DZ2261200), 上海市科学技术委员会上海工程技术研究中心建设计划 (20DZ2254400)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82170088), Shanghai Key Clinical Specialty Construction Project (shslczdk02201), Shanghai Key Laboratory of Pulmonary Inflammation and Injury of Shanghai Science and Technology Commission (20DZ2261200), and Construction Plan of Shanghai Engineering Research Center of Shanghai Science and Technology Commission (20DZ2254400).

[作者简介] 宋娟, 博士生. E-mail: 1464613944@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: tong.lin@zs-hospital.sh.cn

肺癌是全球发病率和死亡率最高的疾病之一,患者确诊时多为晚期,预后差。目前肺癌的治疗手段主要包括外科手术、放疗、化疗、靶向治疗等,但常因耐药而复发。免疫治疗因为能诱导免疫记忆而产生持续的治疗应答,近年来受到广泛关注。

免疫组库 (immune repertoire) 是指机体中所有 B 淋巴细胞或 T 淋巴细胞的多态性总和,可以反映特定时段内机体免疫系统对外界刺激应答的能力^[1]。B 细胞和 T 细胞表面的 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 和 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 上互补决定区 (complementarity determining region, CDR) 的氨基酸组成和排列顺序呈现高度多样性,构成容量巨大的 TCR 和 BCR 库,能与主要组织相容性复合体 (MHC) - 抗原肽分子进行特异性结合,从而高效、特异地杀伤靶目标^[2]。

人源 TCR 由二硫键连接而成的 α/β 异二聚体构成,除了跨膜区外,每条链均由恒定区 (C 区) 和可变区 (V 区) 两部分组成。 α 和 β 链的 V 区又有 3 个高变区,即 CDR1、CDR2 和 CDR3,其中 CDR3 变异最大,是决定抗体特异性最重要的区域。受到抗原刺激后 TCR 的 CDR 可变 (V)、多变 (D) 和连接 (J) 编码基因重排,体细胞高频突变,抗体类别转换等生理过程参与形成 TCR 多样性。T 细胞通过识别与疾病相关的抗原而被特异性激活并扩增,从而导致 TCR 的分布出现差异。因此,对 TCR 组库的深入分析有助于了解患者的免疫反应。

T 细胞与肿瘤的发生、进展、治疗反应密切相关。免疫识别的标志之一为肿瘤组织中 T 细胞浸润。肺癌治疗可引起患者外周血 TCR 免疫组库重建。在肿瘤部位识别 TCR 免疫组库,并重新激活功能失调的 T 细胞有望改善患者预后。本研究对 5 例肺癌患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 和胸腔积液单个核细胞 (pleural effusion mononuclear cell, PEMC) 的 TCR 免疫组库进行测序,分析其多样性,希望为临床治疗提供新的线索。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入 2020 年 7 月至 2021 年 1 月

在复旦大学附属中山医院接受诊治的 5 例合并恶性胸腔积液的肺癌患者,同期采集其外周血样本 ($n=5$) 和胸腔积液样本 ($n=5$),建立 TCR 免疫组库。

1.2 PBMC 分离及保存 使用 EDTA 抗凝管采集全血,取新鲜抗凝静脉血与无菌磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS) 等体积充分混匀;在 15 mL 离心管中加入等血液体积的淋巴细胞分离液 Ficoll;用移液器沿管壁缓慢将血液和 PBS 混合液叠加于 Ficoll 液面上,4℃ 400×g 离心 30 min。离心后可见管内分为 3 层:上层为血浆和 PBS,下层主要为红细胞和粒细胞,中层为淋巴细胞分离液。在上、中层界面处有一以单个核细胞 (淋巴细胞和单核细胞) 为主的白色狭窄带。用移液器至云雾层吸取单个核细胞,置入 50 mL 离心管中,加入 5 倍以上体积的混有 0.04% 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 的 PBS,于 4℃ 300×g 离心 8 min;弃上清,加入 5 mL 混有 0.04% FBS 的 PBS 重悬细胞,转入 15 mL 离心管中,于 4℃ 300×g 离心 5 min;弃上清,留少量液体重悬细胞,将 DMSO、FBS 和细胞悬液按 1 : 4 : 7 的比例分别加入细胞冻存管中,混匀,标记好并梯度冻存后置于液氮中保存。

1.3 PEMC 分离及保存 收集胸腔积液 50 mL,于 200×g 离心 10 min,弃上清,将 DMSO 和 FBS 按 1 : 9 配比后重悬细胞,轻柔混匀至无细胞团块后梯度冻存。

1.4 TCR 测序 抽提 PBMC 和 PEMC 的 DNA 用于 TCR 测序。TCR- β 链的 CDR3 区域用特定的多重 PCR 引物 (51V-前引物和 14J-后引物) 扩增以捕获所有可能的 V(D)J 组合。使用 Illumina MiSeq 平台建库,Trimmomatic 对 FASTQ 文件进行质控,其中低质量碱基 (得分 < 20) 被去除,同时用 MiXCR 进行检测并读取 CDR3 序列,并对 CDR3 序列和 VDJ 片段的克隆型进行定量。

1.5 TCR 组库多样性分析 分别使用 Shannon 指数、Simpson 指数和均匀度指数 (Evenness 指数) 进行 TCR 特征的多样性评估。Shannon 指数兼顾 TCR 克隆种类的丰富度和每种克隆的均匀度,反映样本中 TCR 克隆的多样性,值越大表示 TCR 克

克隆的多样性越高^[3-4]。Simpson 指数即在测得的克隆群中,连续 2 次抽样所得到的克隆属于同一种的概率,扩增克隆占比增大,则非扩增克隆占比减小,值越大表示克隆多样性越低^[5]。均匀度指数指克隆频率大于 50% 的所有克隆数目与克隆群中所有克隆数目的比值,反映克隆的均一程度;值越高表示克隆分布越均匀,值越低常表示一些特异性克隆发生了扩增^[6]。高扩增克隆 (highly expanded clones, HEC) 定义为大于总 TCR 库 0.1% 的克隆型。V 或 J 利用率定义为某个特定 V 或 J 基因数量在所有 V 或 J 基因中的占比。高频克隆定义为在 PBMC 或 PEMC 中,存在于 ≥ 3 个样本中的克隆。

1.6 统计学处理 使用 R 语言进行统计分析和图

表呈现。组间定量资料的比较采用 Student's *t* 检验,检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 肺癌患者 PBMC 与 PEMC 的 TCR 特征多样性及相关性分析 结果 (图 1A~1C) 显示, PBMC 和 PEMC 中 TCR 克隆型、VJ 配对基因、CDR3 序列多样性差异均无统计学意义。结果 (图 1D) 显示, PBMC 和 PEMC 中相关性由高到低的 TCR 特征依次为 VJ 配对基因 ($r_{\text{mean}}=0.706$, $0.56\sim 0.84$)、克隆型 ($r_{\text{mean}}=0.59$, $0.33\sim 0.87$)、CDR3 序列 ($r_{\text{mean}}=0.574$, $0.37\sim 0.87$)。

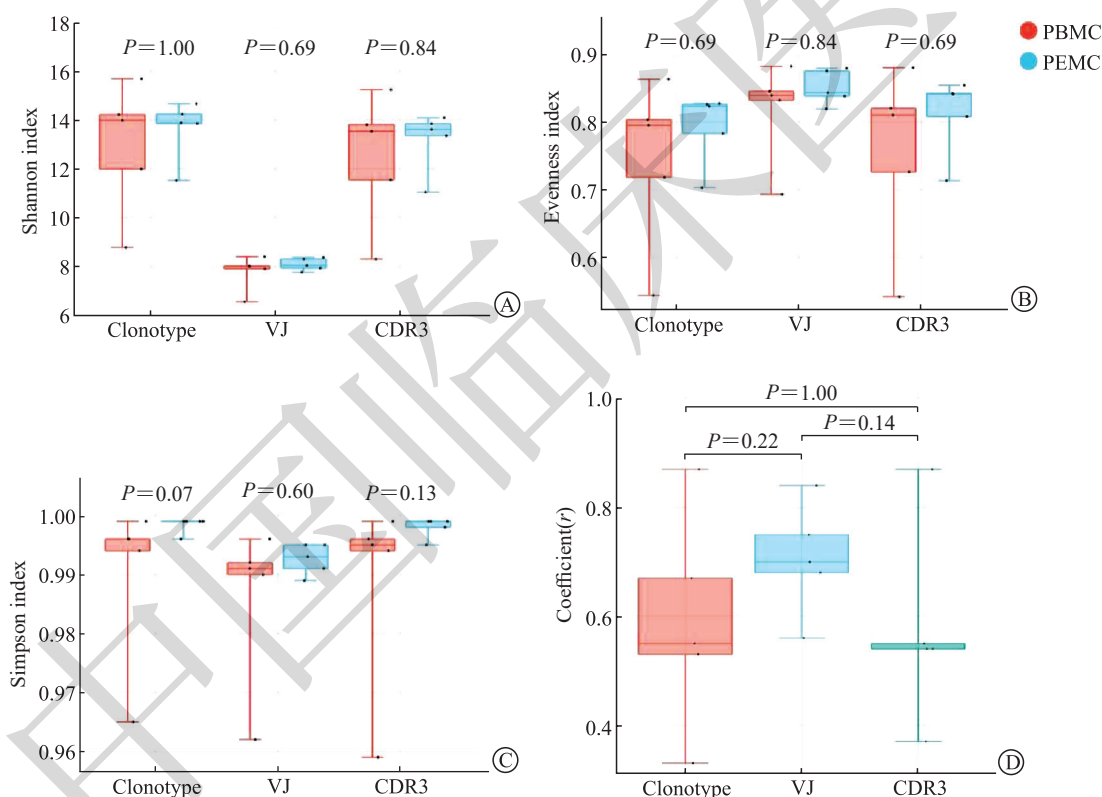


图1 PBMC 与 PEMC 的 TCR 特征多样性和相关性分析

Figure 1 TCR diversity and correlation analysis in PBMC and PEMC

TCR: T cell receptor; PBMC: peripheral blood mononuclear cell; PEMC: pleural effusion mononuclear cell; CDR3: complementarity determining region 3.

2.2 PBMC 与 PEMC 的 TCR 特征数量 在肺癌患者的 PBMC 样本中共检测到 888 868 个特有克隆型 (均值: 178 778; 中位数: 175 072; 极差: 72 182~299 269); 在 PEMC 中共检测到 229 542

个特有克隆型 (均值: 46 443; 中位数: 14 747; 极差: 9 115~177 589)。PBMC 与 PEMC 克隆型数量中位值, VJ 配对基因和 CDR3 序列的数量差异无统计学意义 (图 2A~2C)。

肺癌患者 PBMC、PEMC 样本共有克隆型、VJ 配对基因和 CDR3 数量的均值分别是 12 800、710 和 7 314。共有 VJ 配对基因的占比高于共有克隆型和 CDR3 序列 ($P<0.01$)；共有克隆型和共有 CDR3 序列的占比差异无统计学意义。共

有克隆型数量在 PEMC 中总克隆型中的占比高于 PBMC，但差异无统计学意义，共有 VJ 配对基因和 CDR3 序列在 PBMC 和 PEMC 中的占比相似 (图 2D~2G)。

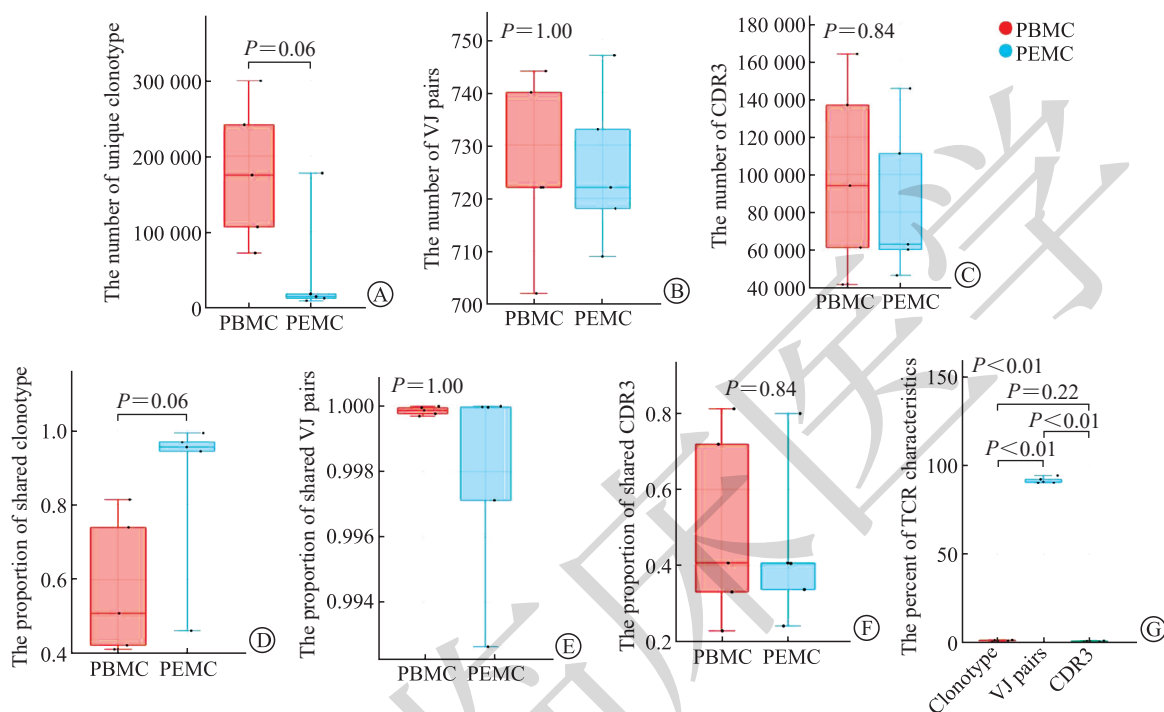


图 2 TCR 特征数量和共有特征百分比分析

Figure 2 Analysis of the number of TCR features and percentage of common features

TCR: T cell receptor; PBMC: peripheral blood mononuclear cell; PEMC: pleural effusion mononuclear cell; CDR3: complementarity determining region 3.

2.3 TCR 克隆型特征分析 5 个 PBMC 样本中无共有克隆型，有 4 个样本中共有克隆型 10 个；5 个 PEMC 样本中有 1 个共有克隆型，即 TRBV7-6:CASSLGGYEQYF:TRBJ2-7，该克隆存在于 2 个 PBMC 样本中；有 4 个 PEMC 样本共有克隆型 8 个 (图 3A)。PBMC 中平均有 456 个 HEC (极差: 307~949)，PEMC 中平均有 1 450 个 HEC (极差: 791~1 633)，差异有统计学意义 ($P=0.02$ ，图 3B)。PBMC 中 HEC 占比中位值是 0.32 (极差: 0.16~0.70)，PEMC 中 HEC 占比中位值是 0.78 (极差: 0.35~0.84)，差异有统计学意义 ($P=0.03$ ，图 3C)。PBMC 和 PEMC 中分别有 246、156 个高频克隆，共有高频克隆 23 个。

2.4 VJ 配对基因分析 在患者 PBMC 和 PEMC 样

本中共检测到 28 种 V 基因，PBMC 和 PEMC 样本中 V 基因利用率差异无统计学意义 (图 4A)；检测到 2 种 J 基因，分别为 TRBJ1、TRBJ2，PBMC 和 PEMC 中这 2 种 J 基因利用率差异无统计学意义 (图 4B)；检测到 36 个表达量在 PBMC 和 PEMC 中有差异的 VJ 配对基因，其中 9 个在 PEMC 中减少 (TRBV2TRBJ2-4、TRBV5-1TRBJ2-4、TRBV7-8TRBJ2-4、TRBV7-9TRBJ2-4、TRBV11-2TRBJ2-4、TRBV11-3TRBJ2-4、TRBV12-3TRBJ2-5、TRBV18TRBJ2-4 和 TRBV24-1TRBJ2-4，图 4C)，余 25 个在 PEMC 中增加 (图 4D)。

2.5 CDR3 序列多态性 5 例患者平均有 7 314 个 CDR3 序列 (中位数: 6 800，极差: 4 546~10 206；

图 5A)。出现频率大于 90% 的 CDR3 序列有 36 个, 其中排前 3 位者为 CASSLGGNQPHF、CASSQAYEQYF、CASSPGGYEQYF 序列(图 5B)。

CASSLGGNQPHF、CASSFQETQYF 和 CASSV 序列在 PEMC 中的占比降低 ($P<0.05$, 图 5C)。

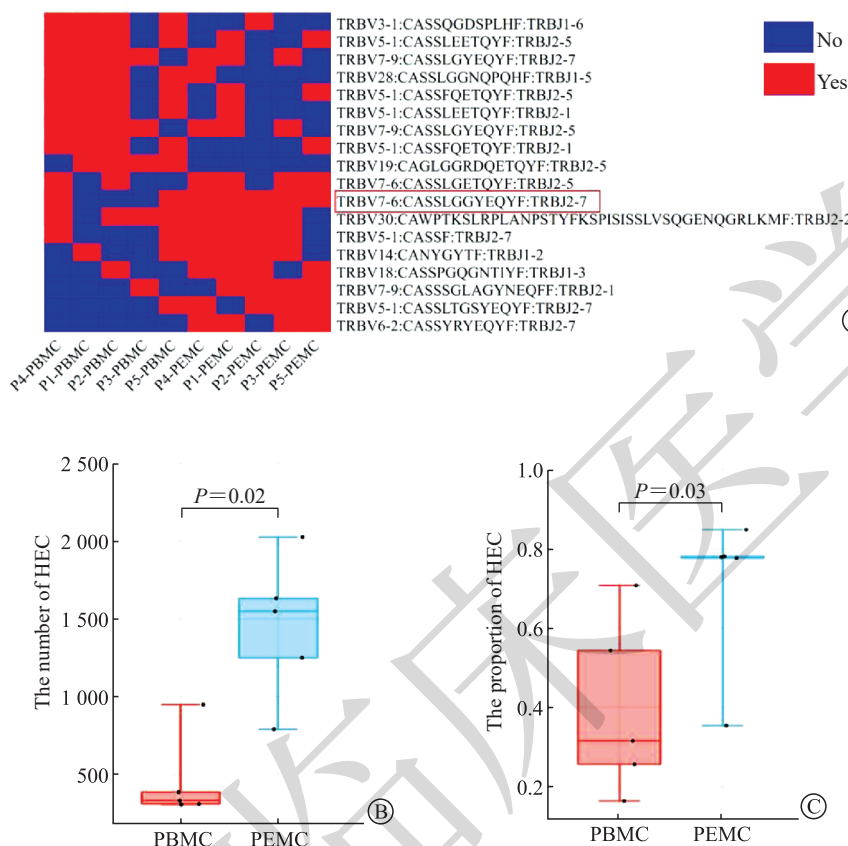


图 3 TCR 共有特征和克隆型的占比分析

Figure 3 The proportion analysis of shared features and clones

A: Frequency of TCR clones in PBMC and PEMC; B: Comparison of the number of HECs in PBMC and PEMC; C: Comparison of the proportion of HECs in PBMC and PEMC. TCR: T cell receptor; PBMC: peripheral blood mononuclear cell; PEMC: pleural effusion mononuclear cell; HEC: highly expanded clones.

3 讨论

TCR 是 T 细胞特异性识别癌细胞突变的重要结构, 可以启动机体对肿瘤的保护性免疫应答。TCR 组库与肿瘤的分型、进展和治疗反应密切相关。有研究^[7]表明, 在肺腺鳞癌患者中, 与腺癌成分相比, 鳞状细胞癌成分有更高的肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB)、更丰富的 TCR 克隆型和更低水平的 TCR 多样性。在肺鳞癌中, TCR 多样性降低与促进支气管癌前病变消除的初始免疫应答相关^[8]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者 PBMC 中 T 细胞亚型的转化与免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint

inhibitors, ICIs) 应答反应延长相关。ICIs 治疗后 PBMC 中记忆性 CD8⁺T 细胞扩增可使 NSCLC 患者获得更好的临床预后^[9]。NSCLC 患者 PBMC 中 PD-1⁺CD8⁺TCR 多态性和克隆较高者接受 ICIs 治疗后可获得更好的疗效和更长的无进展生存期 (progression-free survival, PFS)^[10]。而放疗增加黑素瘤小鼠癌旁 T 细胞 TCR 组库的多样性, 两者协同治疗可增加黑素瘤患者临床获益^[11]。这些研究表明, 与正常人受体库相比, TCR 组库特征在以肺癌为代表的多种肿瘤中发生改变, 且临床治疗可动态影响 TCR 组库的变化, 提示 TCR 免疫组库在肺癌的临床诊断、指导用药、预后评估等中有广阔的应用前景。

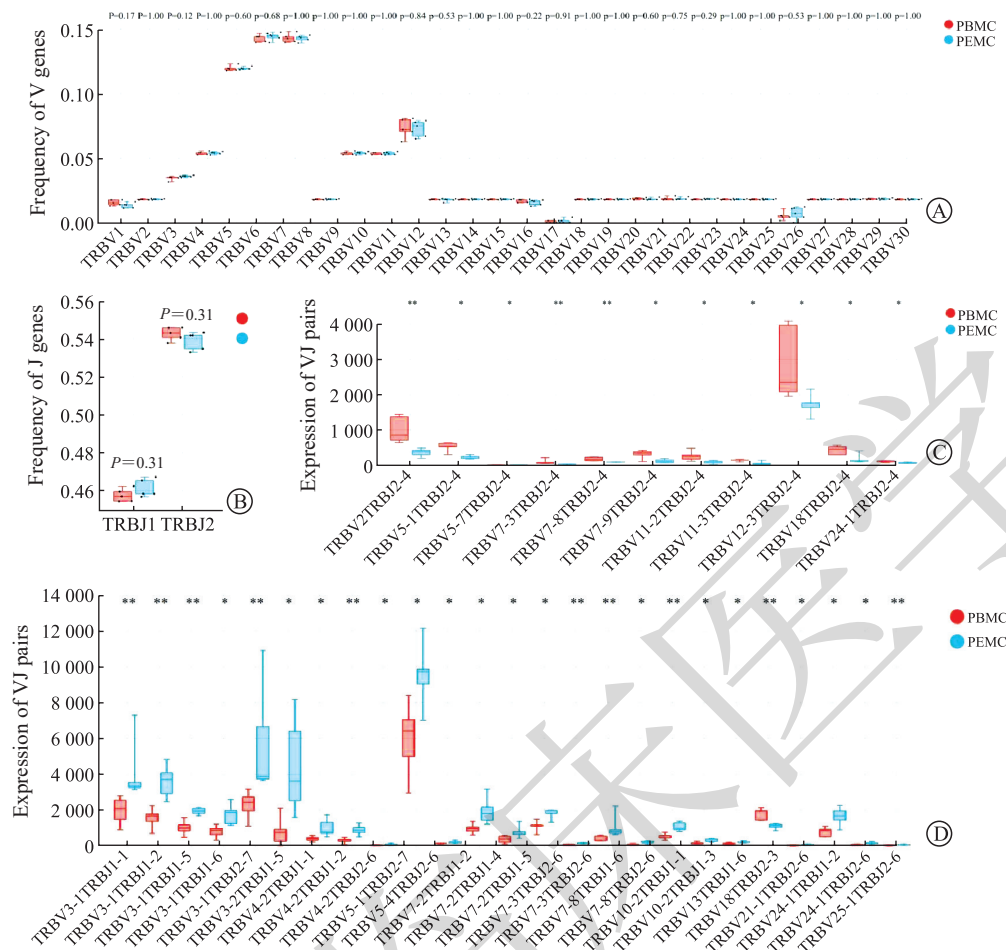


图 4 PBMC 和 PEMC 中 VJ 配对基因分析

Figure 4 Analysis of VJ pairs in PBMC and PEMC

A: Comparison of the utilization rate of 28 V genes between PBMC and PEMC; B: Comparison of the utilization rate of 2 J genes between PBMC and PEMC; C: Decreased VJ pairs in PEMC compared to PBMC; D: Increased VJ pairs in PEMC compared to PBMC. PBMC: peripheral blood mononuclear cell; PEMC: pleural effusion mononuclear cell.

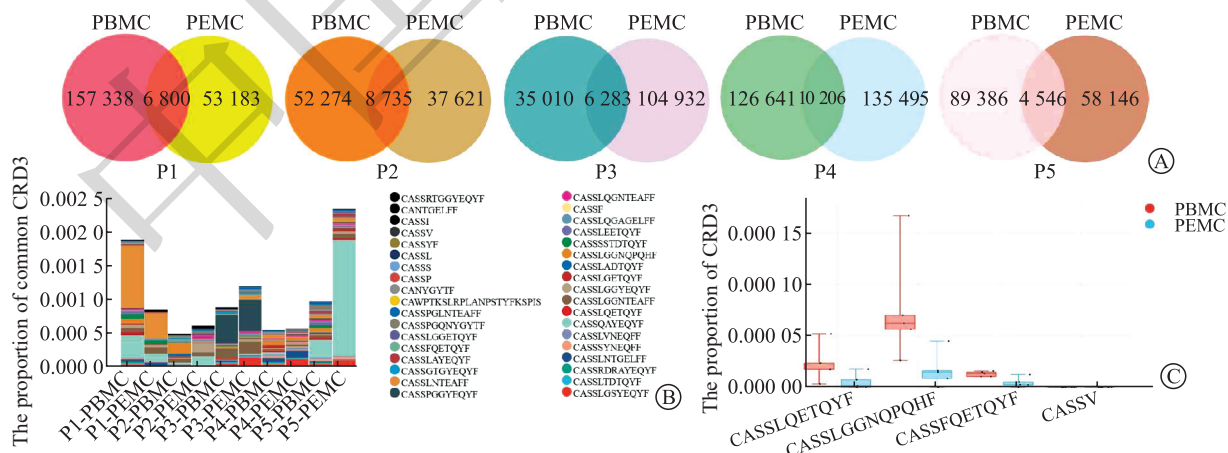


图 5 CDR3 序列多态性

Figure 5 The polymorphism analysis of CDR3 sequence

A: Common CDR3 sequence in PBMC and PEMC; B: Proportion of high-frequency (>90%) CDR3 sequences in each sample; C: Decreased CDR3 sequence in PEMC compared to PBMC. PBMC: peripheral blood mononuclear cell; PEMC: pleural effusion mononuclear cell; CDR3: complementarity determining region 3.

本研究采用高通量测序技术对5例肺癌患者PBMC和PEMC的TCR免疫组库进行分析,发现PBMC和PEMC中克隆型、VJ配对基因和CDR3序列多样性相似,PBMC和PEMC的VJ配对基因相关性最高、CDR3序列的相关性最低,但差异无统计学意义。由此推测,肺癌患者的胸腔积液和外周血中T细胞免疫学特征相似。

TCR多样性可反映机体的免疫功能状况和健康程度。一般情况下,机体循环T细胞表面TCR均表现出多克隆状态,具有丰富的多样性,在特定抗原持续刺激或者疾病状态下,TCR多样性降低,优先调动的TCR亚家族呈现出寡克隆状态^[2]。本研究在PBMC样本中共检测到888 868个特有克隆型,在PEMC中共检测到229 542个特有克隆型,PBMC中特有克隆型数量的中位值高于PEMC($P=0.06$);PBMC与PEMC中VJ配对基因和CDR3数量差异无统计学意义。本研究中,PBMC和PEMC样本VJ配对基因占比高于共有克隆型和CDR3序列,共有克隆型和共有CDR3序列占比差异无统计学意义;共有克隆型在PEMC中的占比高于PBMC($P=0.06$),共有VJ配对基因和CDR3序列在PBMC和PEMC中的占比差异无统计学意义。

人体细胞免疫系统主要依赖于TCR上的CDR与MHC-抗原肽分子特异性结合发挥作用。在TCR上的CDR中,CDR3多样性最高。本研究对5例肺癌患者PBMC、PEMC的CDR3序列进行分析,发现5例患者平均有7 314个CDR3序列,其中36个出现频率大于90%;有3种CDR3序列占比在PEMC中降低,分别为CASSLGGNQPHF、CASSFQETQYF和CASSV。在5例患者的PBMC、PEMC样本中共检测到28种V基因和2种J基因,PBMC和PEMC样本中V基因利用率和J基因利用率差异均无统计学意义;有36个VJ配对基因表达量在PBMC和PEMC中差异明显,其中25个在PEMC中增加、9个在PEMC中减少,这为肺癌患者不同组织中免疫微环境差异化分析提供了新方向。有研究^[12-14]发现,在系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、原发性干燥综合征等自身免疫性疾病中,TCR克隆与疾病活动性、器官

受累、临床特征及自身抗体密切相关。本研究发现,5例肺癌患者PEMC中HEC数量及占比均高于PBMC($P<0.05$),提示在肺癌进展中,胸腔积液TCR组库较外周血发生了更明显的偏斜,胸腔积液TCR组库可能具有更高的诊断价值。但是,PBMC中高频克隆的数量大于PEMC。

综上所述,肺癌患者外周血和胸腔积液的TCR组库表现出不同的特征性变化,其中胸腔积液TCR组库可能具有更高的诊断价值。TCR免疫组库分析为肺癌临床诊断、指导用药、免疫监测和预后评估提供了新的方法,对于理解该疾病的免疫病理学特征具有重要意义。有必要通过大样本量的前瞻性队列研究验证本研究结论,并深入分析TCR组库与肺癌进展及预后的相关性。

伦理声明 本研究获得复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(B2017-142R),患者知情并签署知情同意书。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 宋娟:样本收集与处理、数据分析和撰稿;王林林:样本收集与处理、数据分析;胡洁、宋元林:思路指导;童琳:资金支持、实验指导。

参考文献

- [1] HAN Y X, LI H M, GUAN Y F, et al. Immune repertoire: a potential biomarker and therapeutic for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2016, 379(2): 206-212.
- [2] 于 慧, 宋玉琴, 朱 军. 免疫组库测序在淋巴血液系统肿瘤诊断及疗效预测中的应用价值[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(12): 6-9.
YU H, SONG Y Q, ZHU J. The application value of immune repertoire sequencing in diagnosis and outcome prediction of lymphatic and hematological malignancy[J]. Chin J Front Med Sci: Electron Version, 2018, 10(12): 6-9.
- [3] RUGGIERO E, NICOLAY J P, FRONZA R, et al. High-resolution analysis of the human T-cell receptor repertoire[J]. Nat Commun, 2015, 6: 8081.
- [4] SHANNON C E. The mathematical theory of communication. 1963[J]. MD Comput, 1997, 14(4): 306-317.
- [5] JIA Q Z, WU W, WANG Y Q, et al. Local mutational

- diversity drives intratumoral immune heterogeneity in non-small cell lung cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5361.
- [6] HOGAN S A, COURTIER A, CHENG P F, et al. Peripheral blood TCR repertoire profiling may facilitate patient stratification for immunotherapy against melanoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(1): 77-85.
- [7] LI C, ZHENG X B, LI P S, et al. Heterogeneity of tumor immune microenvironment and real-world analysis of immunotherapy efficacy in lung adenosquamous carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 944812.
- [8] MAOZ A, MERENSTEIN C, KOGA Y, et al. Elevated T cell repertoire diversity is associated with progression of lung squamous cell premalignant lesions[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9): e002647.
- [9] KIM H, PARK S, HAN K Y, et al. Clonal expansion of resident memory T cells in peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer during immune checkpoint inhibitor treatment[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(2): e005509.
- [10] HAN J F, DUAN J C, BAI H, et al. TCR repertoire diversity of peripheral PD-1⁺CD8⁺ T cells predicts clinical outcomes after immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(1): 146-154.
- [11] VICTOR C T S, RECH A J, MAITY A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373-377.
- [12] LIU X, ZHANG W, ZHAO M, et al. T cell receptor β repertoires as novel diagnostic markers for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(8): 1070-1078.
- [13] MITCHELL A M, MICHELS A W. T cell receptor sequencing in autoimmunity[J]. *J Life Sci*, 2020, 2(4): 38-58.
- [14] LU C Y, PI X N, XU W D, et al. Clinical significance of T cell receptor repertoire in primary Sjogren's syndrome[J]. *EBioMedicine*, 2022, 84: 104252.
- [本文编辑] 姬静芳

引用本文

宋娟, 王林林, 胡洁, 等. 肺癌患者外周血和胸腔积液 T 细胞受体组库特征分析[J]. 中国临床医学, 2024, 31(1): 60-67.

SONG J, WANG L L, HU J, et al. Characteristics of T cell receptor repertoire in peripheral blood and pleural effusion of lung cancer patients[J]. *Chin J Clin Med*, 2024, 31(1): 60-67.