晚期非小细胞肺癌患者 CD39 水平与肿瘤浸润 T 细胞密度的关系及对卡瑞利珠单抗联合化疗后肿瘤相关性死亡的预测价值

张雪琳，邢智伟，刘彩霞，窦　佳，王小兰*
内蒙古医科大学附属医院　肿瘤内科，内蒙古 呼和浩特　010000

摘　要：目的　探究晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者 CD39 水平与肿瘤浸润 T 细胞密度的关系及其对卡瑞利珠单抗联合化疗后肿瘤相关性死亡的预测价值。**方法**　选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月内蒙古医科大学附属医院收治的晚期 NSCLC 患者 108 例作为研究对象。根据患者治疗后 2 年的生存情况，将患者分为生存组（n＝68）和死亡组（n＝40）。收集患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病、肿瘤分化程度、原发肿瘤（T）、区域淋巴结（N）、远处转移（M）（TNM 分期）、淋巴结转移、肿瘤直径、病理分类信息，检测患者 CD39 和肿瘤浸润 T 细胞水平。比较不同临床病理特征下患者 CD39 阳性细胞百分比差异；分层回归分析 CD39 阳性细胞百分比与临床病理特征的关系；多元线性回归分析 CD39 阳性细胞百分比与浸润 T 细胞百分比的关系；COX 回归分析 CD39 阳性细胞百分比对患者死亡发生风险的影响并进行亚组分析；受试者工作特征曲线（ROC）分析 CD39 对患者死亡的预测价值；Kaplan-Meier 生存曲线绘制不同 CD39 阳性细胞百分比水平患者治疗后 2 年的生存曲线，并采用 Log-rank 检验进行比较。**结果**　男性、肿瘤低分化、$T_4N_2M_0$、腺癌患者 CD39 阳性细胞百分比高于女性、肿瘤中/高分化、$T_4N_0M_0$/$T_4N_1M_0$、鳞状细胞癌/其他病理类型患者，差异具有统计学意义（P＜0.05）。分层回归结果显示，性别（女性）、肿瘤分化程度、病理类型（鳞癌/其他）会对 CD39 阳性细胞百分比产生负向影响（β＜0，P＜0.05），TNM 分期对 CD39 阳性细胞百分比产生正向影响（β＞0，P＜0.05）。生存组年龄小于死亡组，中/高分化程度、$T_4N_0M_0$/$T_4N_1M_0$、肿瘤直径＜3 cm、鳞癌/其他病理类型的人数多于死亡组，CD39 阳性细胞百分比、$CD8^+$水平低于死亡组，$CD3^+$、$CD4^+$水平高于死亡组，两组之间的差异具有统计学意义（P＜0.05）。多元线性回归分析结果显示，CD39 阳性细胞百分比与 $CD3^+$、$CD4^+$存在负相关关系（β＜0，P＜0.05），与 $CD8^+$存在正相关关系（β＞0，P＜0.05）。COX 回归分析结果显示，CD39 阳性细胞百分比与患者死亡存在独立相关性[风险比（HR）＝1.812，95% 置信区间（CI）：1.246～2.571]。亚组分析结果显示，不同浸润 T 细胞下 CD39 阳性细胞百分比与患者死亡的相关性稳定存在。ROC 曲线分析结果显示，CD39 阳性细胞百分比对患者死亡具有较高的预测价值，敏感度为 0.821，特异度为 0.835，曲线下面积（AUC）值为 0.874。患者总生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线显示，CD39 阳性细胞百分比≤17.89%和 CD39 阳性细胞百分比＞17.89%患者 2 年的累积生存率分别为 75.63%和 66.72%，差异具有统计学意义（P＜0.05）。**结论**　晚期 NSCLC 患者 CD39 水平与肿瘤浸润 T 细胞密度相关，对卡瑞利珠单抗联合化疗后肿瘤相关性死亡具有较高的预测价值，可为晚期 NSCLC 的治疗提供一定的参考。

关键词：非小细胞肺癌；CD39；卡瑞利珠；肿瘤浸润 T 细胞；肿瘤相关性死亡
中图分类号：R965　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 6376(2026)11 - 3995 - 09
DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.017

Relationship between CD39 levels and tumor-infiltrating T cell density in patients with advanced NSCLC and its predictive value for tumor-related death after camrelizumab combined with chemotherapy

ZHANG Xuelin, XING Zhiwei, LIU Caixia, DOU Jia, WANG Xiaolan
Department of Oncology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China

Abstract: Objective　To explore the relationship between CD39 levels and tumor-infiltrating T cell density in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and its predictive value for tumor-related death after camrelizumab combined with chemotherapy. **Methods**　A total of 108 patients with advanced NSCLC admitted to Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from

收稿日期：2026-05-26
作者简介：张雪琳，硕士，主治医师，研究方向为肺癌的免疫联合化疗治疗。E-mail: zxl2769@163.com
***通信作者：**王小兰，硕士，副主任医师，研究方向为肺癌的相关治疗及机制。E-mail: 878567537@qq.com

January 2021 to January 2023 were selected as the research subjects. According to the survival status of the patients two years after treatment, the patients were divided into the survival group (n = 68) and the death group (n = 40). Collect the patients' age, gender, smoking history, drinking history, diabetes, degree of tumor differentiation, TNM stage, lymph node metastasis, tumor diameter, pathological classification, and detect the levels of CD39 and tumor-infiltrating T cells in the patients. Compare the differences in the percentage of CD39-positive cells among patients under different clinicopathological characteristics; Stratified regression analysis was conducted to analyze the relationship between the percentage of CD39-positive cells and clinicopathological characteristics; The relationship between the percentage of CD39-positive cells and the percentage of infiltrating T cells was analyzed by multiple linear regression. COX regression was used to analyze the impact of the percentage of CD39-positive cells on the risk of death in patients and subgroup analysis was conducted. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of CD39 for patient mortality. The Kaplan-Meier survival curve was used to draw the survival curves of patients with different percentage levels of CD39-positive cells two years after treatment, and the Log-rank test was used for comparison. **Results** The percentage of CD39-positive cells in male patients with poorly differentiated tumors, $T_4N_2M_0$ patients, and adenocarcinoma patients was higher than that in female patients with moderately/well-differentiated tumors, $T_4N_0M_0$/$T_4N_1M_0$ patients, squamous cell carcinoma patients, and other pathological types, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The stratified regression results showed that gender (female), tumor differentiation degree, and pathological type (squamous cell carcinoma/others) had a negative impact on the percentage of CD39-positive cells ($\beta < 0$, $P < 0.05$), while TNM stage had a positive impact on the percentage of CD39-positive cells ($\beta > 0$, $P < 0.05$). The age of the survival group was younger than that of the death group. The number of people with moderate/high differentiation degree, $T_4N_0M_0$/$T_4N_1M_0$, tumor diameter <3 cm, squamous cell carcinoma/other pathological types was higher than that of the death group. The percentage of CD39-positive cells and the level of $CD8^+$ were lower than those of the death group, while the levels of $CD3^+$ and $CD4^+$ were higher than those of the death group. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The results of multiple linear regression analysis showed that the percentage of CD39-positive cells was negatively correlated with $CD3^+$ and $CD4^+$ ($\beta < 0$, $P < 0.05$), and positively correlated with $CD8^+$ ($\beta > 0$, $P < 0.05$). The results of COX regression analysis showed that there was an independent correlation between the percentage of CD39-positive cells and patient death (HR = 1.812, 95% CI: 1.246-2.571). The results of subgroup analysis showed that the correlation between the percentage of CD39-positive cells under different infiltrating T cells and patient death remained stable. The results of ROC curve analysis showed that the percentage of CD39-positive cells had a high predictive value for patient death, with a sensitivity of 0.821, a specificity of 0.835, and an AUC value of 0.874. The Kaplan-Meier survival curve of the overall survival rate of patients showed that the 2-year cumulative survival rates of patients with the percentage of CD39-positive cells ≤ 17.89% and the percentage of CD39-positive cells > 17.89% were 75.63% and 66.72%, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The CD39 level in patients with advanced NSCLC is correlated with the density of tumor-infiltrating T cells and has a high predictive value for tumor-related death after camrelizumab combined with chemotherapy, which can provide a certain reference for the treatment of advanced NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; CD39; camrelizumab; tumor-infiltrating T cells; tumor-related death

肺癌作为全球发病与死亡率最高的恶性肿瘤，其发病呈全球性流行趋势，死亡人数占所有恶性肿瘤死亡总数的 18%以上。非小细胞肺癌（NSCLC）作为肺癌的主要类型，占所有肺癌病例的 80%～85%[1]，该病起病隐匿，多数患者确诊时已进展至晚期，因而丧失了接受根治性手术的最佳时机。近年来，免疫治疗联合化疗为晚期 NSCLC 的治疗提供了新策略。其中，卡瑞利珠单抗的应用在临床中取得了一定成效[2]，但仍有部分患者治疗效果不理想，甚至出现肿瘤相关性死亡。因此，探索有效的生物标志物以预测患者预后、实现个体化治疗，具有重要的临床意义。

肿瘤微环境（TME）的免疫状态是影响免疫治疗效果的关键因素，其中肿瘤浸润 T 细胞作为核心效应细胞[3]，其密度与功能直接决定了抗肿瘤免疫应答的强度，已被证实与多种恶性肿瘤患者的预后密切相关[4]。胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶 1（CD39）作为免疫调节通路中的关键分子，在肿瘤细胞、免疫细胞及基质细胞表面均有表达，其生物学功能与肿瘤免疫逃逸及疾病进展密切相关，其可通过水解免疫微环境中的三磷酸腺苷（ATP）生成腺苷，诱导免疫抑制性微环境形成，进而调控 T 细胞的浸润、活化及功能维持[5]。然而，目前关于晚期 NSCLC 患者 CD39 水平与肿瘤浸润 T 细胞密度的关系，以及 CD39 对卡瑞利珠单抗联合化疗后肿瘤相关性死亡的预测价值尚不明确。明确上述问题具有重要的临床价值，一方面，CD39 可作为评估肿瘤浸润 T 细胞缺乏或功能抑制状态的替代标志

物，识别免疫应答不佳的患者；另一方面，其对死亡风险的预测能力有助于治疗前风险分层，指导个体化联合治疗方案。基于此，本研究通过收集晚期 NSCLC 患者的临床资料，分析 CD39 水平与肿瘤浸润 T 细胞密度的相关性，并探讨 CD39 对患者肿瘤相关性死亡的预测价值，为晚期 NSCLC 的治疗和预后评估提供新的理论依据和临床参考。

1　资料与方法

1.1　研究对象

选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月内蒙古医科大学附属医院收治的晚期 NSCLC 患者 108 例作为研究对象，男性 61 例，女性 47 例，年龄 52～78 岁，平均（71.30±5.64）岁。对患者进行 2 年随访，根据患者治疗后 2 年的生存情况，将患者分为生存组和死亡组。按公式计算得每组约需 40 例，两组共需 80 例。实际纳入 108 例（生存组 68 例，死亡组 40 例），满足要求。

$$n=(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2\times[P_1(1-P_1)+P_2(1-P_2)]/(P_1-P_2)^2$$

n：每组所需样本量，$Z_{\alpha/2}$：检验水准 α 对应的 Z 值（$\alpha=0.05$，$Z=1.96$），Z_{β} 把握度（1－β）对应的 Z 值（$\beta=0.2$），P_1：生存组预期生存率，P_2：死亡组预期生存率

纳入标准：（1）符合 NSCLC 相关诊断标准[6]，且经病理学诊断为晚期 NSCLC；（2）既往未接受过针对晚期 NSCLC 的相关治疗；（3）所有患者均完整留取活检标本；（4）临床资料完整；（5）回顾性研究豁免知情同意。

排除标准：（1）合并严重心脑血管疾病；（2）严重全身感染及凝血功能障碍患者；（3）已知对卡瑞利珠单抗、紫杉醇或顺铂任何成分有严重过敏史的患者；（4）合并其他恶性肿瘤患者；（5）自身免疫性疾病患者；（6）精神疾病患者。

本研究已获内蒙古医科大学附属医院伦理委员会批准（审批号 YJS2025407）。

1.2　治疗方法

第 1 天 iv 紫杉醇（四川汇宇制药股份有限公司，国药准字 H20203702，批号 20200211，规格 5 mL/30 mg）135～175 mg·m^{-2}＋第 1～3 天 iv 顺铂［齐鲁制药（海南）有限公司，国药准字 H37021356，批号 20190301，规格 20 mg］75 mg·m^{-2}。在此基础上加用卡瑞利珠单抗（苏州盛迪亚生物医药有限公司，国药准字 S20190027，批号 202003845，规格：每瓶 200 mg）200 mg iv，3 周 1 次，21 d 为 1 个周期，连续治疗 4 个周期。

1.3　观察指标

1.3.1　临床资料收集　通过查阅医院电子病历，收集患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病、肿瘤分化程度、原发肿瘤（T）、区域淋巴结（N）、远处转移（M）（TNM 分期）、肿瘤直径、病理类型信息。

1.3.2　CD39 检测　收集 NSCLC 患者活检标本制作石蜡包埋组织切片，经 70 ℃烤箱烘烤 1 h 后常规脱蜡，于去离子水中浸泡复水 15 min，采用 pH＝6.0 的枸橼酸盐溶液高压热修复 3 min，缓慢冷却后经 H_2O_2 封闭 20 min、5%胎牛血清封闭 1 h，加入 1∶400 稀释的 CD39 抗体并置于 4 ℃冰箱过夜孵育。次日使用即用型二抗试剂盒（福州迈新生物技术开发有限公司），依次行一抗增强孵育 30 min（原液，不稀释）、抗鼠兔二抗孵育 30 min（原液，不稀释），以上各步骤均以磷酸盐缓冲液（PBS）清洗 3 次（每次 5 min），随后经 DAB 显色 40 s 并立即用蒸馏水终止反应，显色完成后通过光学显微镜观察染色结果。随机选取染色均匀的 5 个高倍视野进行观察，通过计算每个视野中 CD39 阳性细胞的比例，并取 5 个数值的平均值，最终确定阳性细胞的百分比。

1.3.3　浸润 T 细胞检测　取患者活检标本，经脱水、透明、浸蜡、包埋等标准化处理制备组织切片后，用 PBS 洗涤 3 次以上以去除残留杂质；随后将切片置于预热的柠檬酸盐缓冲液中进行抗原修复，持续孵育约 15 min 后取出，待其自然冷却至室温，再次用 PBS 洗涤以终止修复反应。按照抗体说明书推荐的最适工作浓度，向切片组织表面滴加兔抗人 CD3、CD4、CD8 单克隆抗体，同时设置阴性对照（以 PBS 替代一抗），将切片置于湿盒中 4 ℃孵育 24 h；孵育结束后，经 PBS 充分洗涤去除未结合的一抗，再加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗，室温下孵育 30 min，后续用 PBS 洗涤以清除游离二抗。采用二氨基联苯胺显色试剂盒显色，显色完成后通过光学显微镜观察染色结果。随机取染色均匀的 5 个高倍视野（×400），基于 5 个视野中 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$阳性细胞比例，取平均值作为阳性细胞百分比。

1.4　统计学分析

利用 SPSS 23.0 进行数据分析，计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示，行 t 检验；计数资料以百分数（%）表示，行 χ^2 检验。分层回归分析 CD39 与临床病理特征的关系；多元线性回归分析 CD39 阳性细胞百分比与浸润 T 细胞百分比的关系；COX 回归分析 CD39 阳性细胞

百分比与患者死亡以及不同亚组下两者的关系；ROC 曲线分析 CD39 阳性细胞百分比对患者死亡的预测价值，Kaplan-Meier 生存曲线展示患者治疗后 2 年的生存情况，$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者癌组织中 CD39 阳性细胞百分比与临床病理特征的关系

如表 1 所示，男性、肿瘤低分化、$T_4N_2M_0$ 分期、腺癌患者 CD39 阳性细胞百分比高于女性、肿瘤中/高分化、$T_4N_0M_0$/$T_4N_1M_0$ 分期、鳞状细胞癌/其他病理类型患者，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。

2.2 CD39 阳性细胞百分比与临床病理特征的分层回归分析

将表 1 中差异具有统计学意义的临床病理特征作为自变量，将“CD39”作为因变量进行分层回归分析，结果显示，性别（女性）、肿瘤分化程度、病理类型（鳞癌/大细胞癌/腺鳞癌）会对 CD39 产生负向影响（β<0，$P<0.05$），TNM 分期对 CD39 产生正向影响（β>0，$P<0.05$）。见表 2。

表 1 CD39 阳性细胞百分比与临床病理学参数的关系

Table 1 Relationship between percentage of CD39-positive cells and clinical pathological parameters

项目		*n*/例	CD39 阳性细胞百分比/%	*t*	*P*
年龄	<70 岁	31	17.61±2.20	0.577	0.565
	≥70 岁	77	17.89±2.31		
性别	男	61	18.20±2.68	2.731	0.007
	女	47	16.89±2.17		
吸烟史	有	58	17.72±2.33	0.204	0.839
	无	50	17.63±2.24		
饮酒史	有	72	17.69±2.25	0.154	0.878
	无	36	17.62±2.19		
糖尿病	有	21	17.75±2.27	0.196	0.845
	无	87	17.66±2.28		
肿瘤分化程度	中/高分化	76	17.55±2.11	2.001	0.048
	低分化	32	18.46±2.27		
TNM 分期	$T_4N_0M_0$	41	17.55±2.30	3.311	0.040
	$T_4N_1M_0$	46	17.87±2.32		
	$T_4N_2M_0$	21	18.54±2.35		
肿瘤直径	<3 cm	77	17.58±2.37	0.276	0.783
	≥3 cm	31	17.72±2.41		
病理类型	腺癌	57	18.65±2.29	3.730	0.027
	鳞癌	32	17.60±2.18		
	大细胞癌/腺鳞癌	19	17.33±2.01		

表 2 CD39 与临床病理特征的分层回归分析

Table 2 Hierarchical regression analysis of CD39 and clinical pathological characteristics

	分层	β	SE	*t*	*P* (*t* 检验)	β	R^2	调整 R^2	*F*	*P* (*F* 检验)
分层 1	常数	2.686	0.533	25.394	<0.001		0.113	0.107	35.267	<0.001
	性别	−0.566	0.200	5.058	<0.001	0.446				
分层 2	常数	2.515	0.858	8.591	<0.001		0.396	0.390	21.539	<0.001
	性别	−0.707	0.187	4.594	0.003	0.398				
	肿瘤分化程度	−0.405	0.238	2.895	0.014	0.507				
分层 3	常数	3.116	1.024	9.260	<0.001		0.633	0.628	8.679	<0.001
	性别	−0.546	0.233	5.500	<0.001	0.451				
	肿瘤分化程度	−0.434	0.254	2.918	0.015	0.496				
	TNM 分期	0.333	0.185	3.238	0.008	0.330				
分层4	常数	2.997	0.906	10.946	<0.001		0.658	0.649	18.885	<0.001
	性别	−0.354	0.202	3.068	0.009	0.528				
	肿瘤分化程度	−0.453	0.271	2.789	0.012	0.490				
	TNM 分期	0.541	0.196	7.623	<0.001	0.537				
	病理类型	−0.625	0.237	6.965	<0.001	0.602				

2.3　临床资料比较

由表 3 可知，生存组平均年龄小于死亡组，中/高分化程度、$T_4N_0M_0$/$T_4N_1M_0$ 分期、肿瘤直径＜3 cm、鳞癌/大细胞癌/腺鳞癌的人数多于死亡组，CD39、$CD8^+$水平低于死亡组，$CD3^+$、$CD4^+$水平高于死亡组，差异具有统计学意义（P＜0.05）。

表 3　生存组与死亡组临床资料比较

Table 3　Comparison of clinical data between survival group and death group

项目		生存组 (n=68)	死亡组 (n=40)	t/χ^2	P
年龄/岁		70.12±4.59	72.08±4.74	2.117	0.037
性别/例(占比/%)	男	40 (58.82)	21 (52.50)	0.410	0.522
	女	28 (41.18)	19 (47.50)		
吸烟史/例(占比/%)	有	33(48.53)	25 (62.50)		
	无	35 (51.47)	15 (37.50)		
饮酒史/例(占比/%)	有	42 (61.76)	30 (75.00)	1.985	0.159
	无	26 (38.24)	10 (25.00)		
糖尿病/例(占比/%)	有	13 (19.12)	8 (20.00)	0.013	0.911
	无	55 (80.88)	32 (80.00)		
肿瘤分化程度/例(占比/%)	中/高分化	53 (77.94)	23 (57.50)	5.047	0.025
	低分化	15 (22.06)	17 (42.50)		
TNM 分期/例(占比/%)	$T_4N_0M_0$	30 (44.12)	11 (27.50)	7.501	0.024
	$T_4N_1M_0$	30 (44.12)	16 (40.00)		
	$T_4N_2M_0$	8 (11.76)	13 (32.50)		
肿瘤直径/例(占比/%)	＜3 cm	54 (79.41)	23 (57.50)	5.909	0.015
	≥3 cm	14 (20.59)	17 (42.50)		
病理类型/例(占比/%)	腺癌	29 (42.65)	28 (70.00)	7.323	0.026
	鳞癌	23 (33.82)	9 (22.50)		
	大细胞癌/腺鳞癌	14 (20.59)	3 (7.50)		
CD39水平/%		17.51±2.25	18.77±2.30	2.787	0.006
$CD3^+$水平/%		12.94±3.32	8.23±2.45	7.803	＜0.001
$CD4^+$水平/%		5.42±1.60	3.86±1.11	5.440	＜0.001
$CD8^+$水平/%		6.27±1.89	10.72±2.03	11.496	＜0.001

2.4　CD39 阳性细胞百分比与浸润 T 细胞百分比的多元线性回归分析

多元线性回归分析结果显示，在未校正模型中，CD39 阳性细胞百分比与 $CD3^+$、$CD4^+$存在负相关关系（β＜0，P＜0.05），与 $CD8^+$存在正相关关系（β＞0，P＜0.05）。调整其他混杂因素后（模型 2），CD39 阳性细胞百分比与 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$关系仍然存在，各回归系数变化幅度较小，且所有 P 值均保持＜0.05，提示 CD39 与浸润 T 细胞的相关性较为稳健，不受关键临床混杂因素干扰。见表 4。

表 4　CD39 阳性细胞百分比与浸润 T 细胞百分比的多元线性回归分析

Table 4　Multiple linear regression analysis of percentage of CD39-positive cells and percentage of infiltrating T cells

浸润 T 细胞	未校正模型		模型 1		模型 2	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
$CD3^+$	−1.625 (−2.040～−1.130)	0.013	−1.618 (−2.112～−1.157)	0.015	−1.659 (−2.167～−1.203)	0.010
$CD4^+$	−1.655 (−1.891～−0.954)	0.011	−1.584 (−1.970～−0.796)	0.018	−1.605 (−2.083～−1.041)	0.017
$CD8^+$	1.774 (1.256～3.053)	＜0.001	1.791 (1.280～3.105)	＜0.001	1.806 (1.057～3.345)	＜0.001

模型 1-校正年龄、肿瘤分化程度；模型 2-在模型 1 的基础上校正 TNM 分期、肿瘤直径、病理类型。

Model 1-adjusted for age and tumor differentiation; Model 2-adjusted for TNM stage, tumor diameter, and pathological type based on Model 1.

2.5 CD39 阳性细胞百分比与患者死亡的 COX 回归分析

回归分析结果显示（模型 3），CD39 阳性细胞百分比与患者死亡存在独立相关性（HR＝1.812，95% CI：1.246～2.571）。将 CD39 转化为二分类变量后，与 CD39 阳性细胞百分比≤18.14%相比，CD39 阳性细胞百分比＞18.14%与患者死亡存在独立相关性（HR＝1.823，95% CI：1.330～3.185）。与 CD39 最低的五分位数（Q_1 组）比较，随着 CD39 的逐渐升高（Q_2～Q_5），CD39 与患者死亡始终存在独立相关性，趋势性检验存在统计学意义（$P_{趋势}$＜0.05）。见表 5。

2.6 不同浸润 T 细胞下 CD39 阳性细胞百分比与死亡的亚组分析

亚组分析结果显示，不同浸润 T 细胞下 CD39 阳性细胞百分比与患者死亡的相关性稳定存在，且亚组间的交互作用不具有统计学意义（$P_{交互}$＞0.05）。见表 6。

表 5 CD39 阳性细胞百分比与患者死亡的 COX 回归分析 (HR, 95% CI)

Table 5 COX regression analysis of percentage of CD39-positive cells and patient mortality (HR, 95% CI)

变量		未校正模型	模型 1	模型 2	模型 3
CD39/%	CD39 二分类/%	1.730 (1.228～2.895)	1.808 (1.196～2.374)	1.796 (1.123～2.542)	1.812 (1.246～2.571)
	≤18.14	1	1	1	1
	＞18.14	1.791 (1.347～2.904)	1.813 (1.426～2.857)	1.820 (1.235～2.917)	1.823 (1.330～3.185)
CD39 五分位组/%	Q_1 (＜15.26)	1	1	1	1
	Q_2 [15.26～16.76)	1.604 (1.146～2.591)	1.675 (1.230～2.224)	1.711 (1.208～2.855)	1.704 (1.193～2.596)
	Q_3 [16.76～18.26)	1.672 (1.213～2.805)	1.713 (1.262～2.773)	1.728 (1.349～2.526)	1.731 (1.208～2.518)
	Q_4 [18.26～19.76)	1.730 (1.149～2.773)	1.729 (1.165～2.808)	1.734 (1.226～2.690)	1.755 (1.335～2.937)
	Q_5 (＞19.76)	1.821 (1.316～2.904)	1.844 (1.238～2.796)	1.852 (1.209～2.507)	1.886 (1.211～2.784)
$P_{趋势}$		0.004	0.002	0.002	0.001

模型 1-校正年龄、肿瘤分化程度；模型 2-在模型 1 的基础上校正 TNM 分期、肿瘤直径、病理类型；模型 3-在模型 2 的基础上调整 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$。

Model 1-adjusted for age and tumor differentiation; Model 2-adjusted for TNM stage, tumor diameter, and pathological type based on model 1; Model 3-adjusted for $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD8^+$ based on model 2.

表 6 不同浸润 T 细胞下 CD39 阳性细胞百分比与死亡的亚组分析 (HR, 95% CI)

Table 6 Subgroup analysis of CD39-positive cell percentage and mortality under different infiltrating T cells (HR, 95% CI)

亚组		CD39阳性细胞百分比≤18.14%	CD39阳性细胞百分比＞18.14%	$P_{趋势}$	$P_{交互}$
$CD3^+$/%	＜10.58	1	1.736 (1.152～2.046)	0.003	0.229
	≥10.58	1	1.479 (1.093～1.858)	0.015	
$CD4^+$/%	＜4.64	1	1.915 (1.226～2.357)	＜0.001	0.207
	≥4.64	1	1.643 (1.131～2.005)	0.007	
$CD8^+$/%	＜8.49	1	1.726 (1.118～1.969)	0.002	0.194
	≥8.49	1	1.934 (1.225～2.487)	＜0.001	

2.7 CD39 阳性细胞百分比预测死亡的 ROC 曲线及生存曲线分析

ROC 曲线分析 CD39 阳性细胞百分比对患者死亡的预测价值，结果显示，最佳截断值为 17.89%，敏感度为 0.821，特异度为 0.835，AUC 值为 0.874。患者总生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线显示，CD39 阳性细胞百分比≤17.89%和 CD39 阳性细胞百分比＞17.89%患者 2 年的累积生存率分别为 75.63%和 66.72%，差异具有统计学意义（P＜0.05）。见图 1。

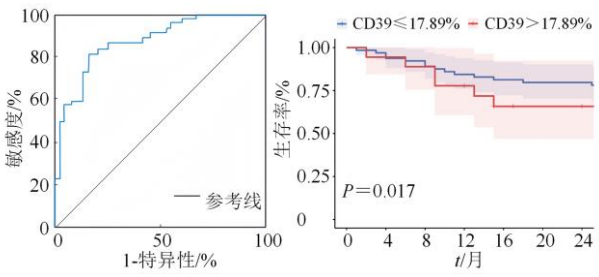


图 1 CD39 阳性细胞百分比预测死亡的 ROC 曲线及生存曲线

Fig. 1 ROC curve and survival curve for predicting death based on percentage of CD39-positive cells

3　讨论

NSCLC 作为肺癌中最常见的亚型，具有较高的发病率与死亡率[7-9]，其中晚期患者预后往往较差。卡瑞利珠单抗联合化疗虽延长部分患者生存，但个体应答差异大，仍可出现肿瘤进展或死亡。本研究分析 108 例晚期 NSCLC 患者数据，探讨 CD39 水平与肿瘤浸润 T 细胞密度的关系及其对肿瘤相关性死亡的预测价值。结果显示：以 CD39 阳性细胞百分比＞17.89%为阈值，可识别死亡高风险患者，指导强化监测；CD39 高表达提示疗效受限，可考虑联合 CD39 抑制剂或抗腺苷通路药物。本研究为预后预测和个体化治疗提供了可量化的临床决策依据。

CD39 作为一种细胞外核苷酸酶，可通过水解细胞外 ATP 生成腺苷，参与 TME 的免疫抑制过程[10-12]。本研究结果显示，CD39 在不同性别、肿瘤分化程度、TNM 分期以及病理类型中，差异具有统计学意义。TME 中，CD39 可通过催化 ATP 转化为腺苷，营造免疫抑制性环境，促进肿瘤细胞逃避免疫监视，与既往研究中“CD39 在多种实体瘤中高表达且与免疫抑制相关”的结论一致[13-14]，进一步支持 CD39 作为 TME 免疫抑制标志物的潜在价值。男性患者吸烟率通常更高，而烟草烟雾中的有害物质可通过激活核因子（NF）-κB 信号通路，上调肿瘤细胞及免疫细胞的 CD39 表达；此外，男性体内雄激素水平较高，有研究表明雄激素可通过结合雄激素受体，直接调控 CD39 基因启动子区域的转录活性，与本研究结果一致。低分化患者因肿瘤细胞恶性程度高、增殖能力强、代谢需求增加导致细胞外 ATP 大量释放，而 CD39 作为催化 ATP 水解的关键酶可减少 ATP 介导的免疫激活信号，帮助肿瘤细胞逃避免疫攻击[15]，故低分化 NSCLC 中 CD39 高表达。在 TNM 分期层面，随分期进展，肿瘤负荷增大、侵袭转移能力增强，TME 免疫抑制性加剧，肿瘤细胞与基质细胞交互作用更频繁，且晚期肿瘤常伴随血管生成异常和缺氧微环境[16]，从而诱导上调 CD39 表达。对于病理类型，腺癌免疫微环境中调节性 T 细胞浸润更丰富[17]，而 CD39 是调节性 T 细胞的关键功能分子，且其糖酵解活性更高可能通过 ATP 代谢途径间接影响 CD39 表达，这可能是导致腺癌中 CD39 表达较高的原因之一。

肿瘤浸润 T 细胞密度及亚型比例与肿瘤进展和治疗应答密切相关[18]。已有研究显示[19]，CD39 与 T 细胞耗竭及免疫抑制相关，但多集中于 $CD39^+CD8^+$ T 细胞或 Treg 功能层面，较少直接量化 CD39 整体表达水平与 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$密度的线性关联。本研究多元线性回归分析结果显示，CD39 与 $CD3^+$、$CD4^+$存在负相关关系，与 $CD8^+$存在正相关关系。CD39 与 $CD3^+$ T 细胞的负相关关系，反映了腺苷介导的免疫抑制对 T 细胞浸润的阻断作用。CD39 高表达导致 TME 中腺苷浓度升高，而腺苷可通过激活 A2A 受体抑制 T 细胞的趋化因子受体表达，降低 T 细胞向肿瘤组织的迁移能力[20]；同时，腺苷可直接抑制 T 细胞的增殖活性及存活能力，导致肿瘤组织中 $CD3^+$密度降低[21]。此外，高 CD39 表达的 TME 中，Th1 细胞因腺苷介导的抑制作用而浸润减少，而 Treg 细胞作为 CD39 高表达细胞亚群，其比例升高但总 $CD4^+$ T 细胞密度降低[22]。既往研究证实[23]，$CD39^+$Treg 细胞在肿瘤组织中富集，其通过水解 ATP 生成腺苷，形成局部免疫抑制微环境，进一步抑制 Th1 细胞的活化及浸润，这与本研究的结果一致。$CD8^+$ T 细胞的抗肿瘤效应依赖于充分活化，而 CD39 高表达会抑制 $CD8^+$ T 细胞的细胞毒性功能，导致其处于功能耗竭状态[24]。近年研究揭示[25]，$CD39^+CD8^+$肿瘤浸润淋巴细胞具有双面特性：一方面，CD39 是识别肿瘤抗原特异性 $CD8^+$ T 细胞的重要标志物，$CD39^+CD8^+$ T 细胞富集提示肿瘤突变负荷高；另一方面，这类细胞在缺氧微环境中通过 CD39 依赖性的腺苷生成途径发挥免疫抑制作用，表现为终末耗竭特征。持续的肿瘤抗原刺激和缺氧诱导因子信号上调 CD39 表达，水解胞外 ATP 为腺苷，从而抑制 $CD8^+$ T 细胞的增殖能力和细胞毒性功能。此外，肿瘤细胞表面的 CD39 可通过水解 ATP 减少炎症因子释放，降低对 $CD8^+$T 细胞的杀伤敏感性，同时 $CD8^+$ T 细胞自身也可能因持续的肿瘤抗原刺激而高表达 CD39，进一步加剧免疫抑制。

COX 回归分析结果显示，CD39 水平与患者死亡风险呈独立正相关，提示 CD39 高表达患者接受卡瑞利珠单抗联合化疗后，肿瘤相关性死亡风险显著升高。CD39 介导的免疫抑制微环境削弱了免疫治疗的疗效，卡瑞利珠单抗的作用依赖于功能完整的 T 细胞群体，而 CD39 高表达导致的腺苷积累抑制了 T 细胞活化[21]。既往多项实体瘤研究[26-27]均提示 CD39 高表达与肿瘤分期晚、分化差及不良预后相关，与本研究结果一致。但多数研究仅定性或半

定量评估 CD39 表达，未对不同临床特征亚组进行分层分析。本研究亚组分析结果显示，在不同肿瘤浸润 T 细胞水平下，CD39 阳性细胞百分比与患者死亡的相关性均稳定存在，ROC 曲线分析显示，CD39 预测患者死亡的 AUC 值达 0.874，敏感度和特异度分别为 0.821 和 0.835，显著优于传统临床病理指标。Kaplan-Meier 生存曲线显示，CD39 阳性细胞百分比≤17.89%的患者 2 年累积生存率（75.63%）显著高于 CD39 阳性细胞百分比＞17.89%者（66.72%），这一临界值为临床筛选高风险患者提供了量化标准：对于 CD39 阳性细胞百分比高于 17.89%的患者，应加强治疗期间的疗效监测。

本研究仍存在一定的局限性：首先，本研究为单中心、小样本量探索性研究，可能存在选择偏倚；缺乏对患者长期生存数据的进一步追踪。其次，本研究未设立单纯化疗组或其他免疫治疗对照组，因此尚不能明确 CD39 的预测价值是否具有卡瑞利珠单抗特异性。未来还需扩大样本量、开展多中心前瞻性研究，纳入接受不同治疗方案的 NSCLC 患者，以验证 CD39 作为跨治疗方案预后标志物的普适性或治疗特异性。

CD39 对卡瑞利珠单抗联合化疗后肿瘤相关性死亡具有一定的预测价值。（1）建议常规检测肿瘤组织中 CD39 的表达水平，以 CD39 阳性细胞百分比＞17.89%作为高危阈值，识别肿瘤相关性死亡风险较高的患者；（2）对于 CD39 高表达（＞17.89%）的患者，建议加强治疗期间影像学及肿瘤标志物监测频率，并考虑联合 CD39 抑制剂或抗腺苷通路药物以提高免疫治疗疗效。本研究分析了 CD39 与肿瘤浸润 T 细胞密度的关联机制，为理解晚期 NSCLC 的免疫逃逸机制提供了实验依据；另一方面，证实了 CD39 对卡瑞利珠单抗联合化疗后肿瘤相关性死亡的预测价值，有助于临床早期识别高危患者，制定个体化治疗方案，或联合其他治疗方法以改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 吴圆圆, 马丹丹, 陈婧, 等. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期 NSCLC 疗效及其对血清 SCC-Ag、TIMP-1、D-二聚体、miR-206 水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24(1): 52-56.
Wu Y Y, Ma D D, Chen J, et al. Efficacy of carrilizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC and its effect on serum SCC-Ag, TIMP-1, D-D and miR-206 [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2025, 24(1): 52-56.

[2] 汤少鹏, 周晓蕾, 陈家令. 卡瑞利珠单抗联合化疗在III期 NSCLC 患者术前新辅助治疗中的应用效果 [J]. 实用癌症杂志, 2025, 40(2): 214-217.
Tang S P, Zhou X L, Chen J L. Effect of carrilizumab combined with chemotherapy on preoperative neoadjuvant therapy in patients with stage III NSCLC [J]. Pract J Cancer, 2025, 40(2): 214-217.

[3] Katiyar V, Chesney J, Kloecker G. Cellular therapy for lung cancer: Focusing on chimeric antigen receptor T (CAR T) cells and tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) therapy [J]. Cancers, 2023, 15(14): 3733.

[4] 肖淑秀, 林志远, 宋正清, 等. CD39 的临床意义及其与肝癌浸润 T 细胞耗竭的相关性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(10): 1815-1821.
Xiao S X, Lin Z Y, Song Z Q, et al. Analysis of CD39 clinical significance hepatocellular carcinoma and its correlation with T cell exhaustion [J]. Prog Mod Biomed, 2023, 23(10): 1815-1821.

[5] Vignali P D A, DePeaux K, Watson M J, et al. Hypoxia drives CD39-dependent suppressor function in exhausted T cells to limit antitumor immunity [J]. Nat Immunol, 2023, 24(2): 267-279.

[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]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.
Chinese Medical Association, Chinese Society of Oncology, Chinese Medical Association Journal. Chinese Medical Association guidelines for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (Edition 2018) [J]. Chin J Oncol, 2018, 40(12): 935-964.

[7] 马丹丹, 吴圆圆, 陈婧, 等. 卡瑞利珠单抗联合 nab-PC 方案对晚期驱动基因阴性 NSCLC 的疗效及免疫功能的影响 [J]. 广东医学, 2024, 45(3): 376-381.
Ma D D, Wu Y Y, Chen J, et al. Efficacy of camrelizumab combined with nab-PC regimen in the treatment of advanced driver gene-negative non-small cell lung cancer and its impact on peripheral blood Treg/Th17 imbalance and dendritic cell subpopulations [J]. Guangdong Med J, 2024, 45(3): 376-381.

[8] 耿碧竹, 陈继正, 史翱宇, 等. 中晚期非小细胞肺癌真实世界研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(17): 2478-2482.
Geng B Z, Chen J Z, Shi A Y, et al. Real world study progress of advanced non-small cell lung cancer [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2022, 31(17): 2478-2482.

[9] Provencio M, Nadal E, González-Larriba J L, et al.

Perioperative nivolumab and chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2023, 389(6): 504-513.

[10] Liu L L, Hou Y X, Deng C Q, et al. Single cell sequencing reveals that CD39 inhibition mediates changes to the tumor microenvironment [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6740.

[11] 刘运运, 钱牧, 祝毓帅, 等. CD39 在胶质母细胞瘤免疫微环境中的作用及治疗潜力 [J]. 海南医学院学报, 2024(20): 1579-1587.
Liu Y Y, Qian M, Zhu Y S, et al. The role and therapeutic potential of CD39 in the immune microenvironment of glioblastoma [J]. J Hainan Med Univ, 2024(20): 1579-1587.

[12] Zhang H H, Feng L L, de Andrade Mello P, et al. Glycoengineered anti-CD39 promotes anticancer responses by depleting suppressive cells and inhibiting angiogenesis in tumor models [J]. J Clin Invest, 2022, 132(13): e157431.

[13] 阿里木江·阿布都科里木, 范佩文, 冯亚宁, 等. PD-1 和 CD39 的表达与胃癌临床病理特征及预后的关系 [J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(12): 1572-1578.
Alimujiang A, Fan P W, Feng Y N, et al. Relationship between expression of PD-1 and CD39 and clinicopathological features and prognosis of gastric cancer [J]. J Xinjiang Med Univ, 2024, 47(12): 1572-1578.

[14] Harou O, Cros-Perrial E, Alix E, et al. Variability in CD39 and CD73 protein levels in uveal melanoma patients [J]. Nucleos Nucleot Nucl Acids, 2022, 41(11): 1099-1108.

[15] Zeng J R, Ning Z C, Wang Y Z, et al. Implications of CD39 in immune-related diseases [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt A): 107055.

[16] Ward M P, O'Toole S A, O'Leary J J. Potential role of the CD39-CD73 ATP-adenosine pathway in platelet mediated dissemination of circulating tumour cells [J]. Br J Cancer, 2024, 131(5): 781-782.

[17] Zhang P P, Zhang X, Cui Y N, et al. Revealing the role of regulatory T cells in the tumor microenvironment of lung adenocarcinoma: A novel prognostic and immunotherapeutic signature [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1244144.

[18] Bai Z X, Cheng X, Ma T Y, et al. $CD8^+$ T cells infiltrating into tumors were controlled by immune status of pulmonary lymph nodes and correlated with non-small cell lung cancer (NSCLC) patients' prognosis treated with chemoimmunotherapy [J]. Lung Cancer, 2024, 197: 107991.

[19] Kang X, Zhao S N, Lin S, et al. Synergistic upregulation of PD-L1 in tumor cells and CD39 in tumor-infiltrating $CD8^+$ T cells leads to poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Lett, 2024, 28(2): 368.

[20] Jiang X, Wu X F, Xiao Y X, et al. The ectonucleotidases CD39 and CD73 on T cells: The new pillar of hematological malignancy [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1110325.

[21] Ning Z C, Liu K Y, Zhang H, et al. Platelets induce CD39 expression in tumor cells to facilitate tumor metastasis [J]. Br J Cancer, 2024, 130(9): 1542-1551.

[22] Zacca E R, Amezcua Vesely M C, Ferrero P V, et al. B cells from patients with rheumatoid arthritis show conserved CD39-mediated regulatory function and increased CD39 expression after positive response to therapy [J]. J Mol Biol, 2021, 433(1): 166687.

[23] Tiwari-Heckler S, Lee G R, Harbison J, et al. Extracellular mitochondria drive $CD8^+$ T cell dysfunction in trauma by upregulating CD39 [J]. Thorax, 2023, 78(2): 151-159.

[24] Qiao M, Zhou F, Liu X Y, et al. Interleukin-10 induces expression of CD39 on $CD8^+$ T cells to potentiate anti-PD1 efficacy in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(12): e005436.

[25] Lee Y J, Jeon S H, Yeo J H, et al. Tumor-specific but immunosuppressive $CD39^+CD8^+$ T cells exhibit double-faceted roles in clear cell renal cell carcinoma [J]. Cell Rep Med, 2025, 6(10): 102360.

[26] Jiang L L, Wu T, Qu X Y, et al. Targeting CD39 boosts PD-1 blockade antitumor therapeutic efficacy via strengthening $CD8^+$ TILs function and recruiting B cells in cervical cancer [J]. J Nanobiotechnol, 2025, 23(1): 413.

[27] Kang E, Suh S W, Choi Y S, et al. CD39 and CD73 expression in breast cancer: CD73 as a favorable prognostic factor in HER2-positive tumors [J]. J Breast Cancer, 2025, 28(4): 255-267.

[责任编辑　齐静雯]