

外周血淋巴细胞亚群与乳腺癌的关系

李桐^{1,2}, 韩猛^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²秦皇岛第一医院乳腺外科, 河北 秦皇岛

收稿日期: 2023年12月4日; 录用日期: 2023年12月28日; 发布日期: 2024年1月8日

摘要

乳腺癌发病率于2020年超越肺癌, 位居全球癌症发病率首位。目前乳腺癌的诊断以空芯针穿刺活组织病理检查作为权威标准, 但是需要实体瘤有一定的体积, 如若在肿瘤发生的早期, 穿刺活检注定无法实现。根据现有的研究来看, 癌症的发生可能与人体内的炎症系统和免疫系统的改变有关。在癌症发生时, 外周血淋巴细胞会有什么具体的改变值得我们进一步去探寻。本文将探讨外周血淋巴细胞与乳腺癌的关系, 为乳腺癌的提前诊疗提供一种新的方法, 这一研究无疑将为乳腺癌的诊断带来新的突破。

关键词

乳腺癌, 淋巴细胞亚群, 诊断

Relationship between Peripheral Blood Lymphocyte Subsets and Breast Cancer

Tong Li^{1,2}, Meng Han^{2*}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Breast Surgery, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao Hebei

Received: Dec. 4th, 2023; accepted: Dec. 28th, 2023; published: Jan. 8th, 2024

Abstract

The incidence of breast cancer surpassed lung cancer in 2020 and became the first cancer incidence in the world. Core needle biopsy is the authoritative standard for the diagnosis of breast cancer at present, but it requires a certain volume of solid tumor. If the tumor is in the early stage, needle biopsy is destined to be impossible. According to the existing research, the occurrence of

*通讯作者。

cancer may be related to the changes of the inflammatory system and immune system in the human body. The specific changes in peripheral blood lymphocytes during the occurrence of cancer are worth further exploration. This article will explore the relationship between peripheral blood lymphocytes and breast cancer, and provide a new method for the early diagnosis and treatment of breast cancer, which will undoubtedly bring new breakthroughs in the diagnosis of breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, Lymphocyte Subset, Diagnosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

乳腺癌已成为女性最常见的癌症,且在2020年,乳腺癌发病率已超越肺癌,位居全球癌症发病率首位,估计每年有230万新发病例,占有癌症病例的11.7%。在所有因癌症死亡的患者中,女性乳腺癌占6.9%,死亡人数达到68.5万人[1]。然而,乳腺癌的发病机制仍尚未明确,许多因素被证实与之相关,包括高龄、乳腺癌家族史、月经初潮早、绝经晚、肥胖、接触烟草烟雾、高脂饮食摄入等,其中月经每年来1年,患乳腺癌的风险降低4%;另外,地域因素也可能影响乳腺癌的发病率,例如与美国女性相比,亚洲女性患乳腺癌的风险较低[2]。相反,饮食中摄入水果、蔬菜、植物性和豆类制品可能一定程度上降低乳腺癌的发病风险。

乳腺癌,作为女性健康的“隐形杀手”,虽然其发病机制尚不明确,但可能与人体内的炎症系统和免疫系统的改变有关。炎症,作为肿瘤微环境的重要组成部分,其细胞的变化与肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭息息相关[3]。人体的免疫系统宛如一座坚固的堡垒,捍卫着我们的健康。免疫系统,又分为细胞免疫、体液免疫和固有免疫。在正常状态下,这三种免疫方式犹如一个微妙的平衡,维系着我们的健康。免疫屏障的破坏可能是肿瘤进展的必经之路。

那么,在恶性肿瘤发生的时候,外周血淋巴细胞起到什么作用呢?有报告指出[4][5],通过检测外周血中的淋巴细胞比例可用于食管癌及胰腺癌等肿瘤的诊断。目前,乳腺癌的诊断以空芯针穿刺活组织病理检查作为权威标准,同时结合乳腺B超、DR、乳腺磁共振(MR)等影像学检查作为辅助[6]。然而,外周血常规检查以其简单易行、可操作性好、价格低廉和推广效果好的优势,成为了乳腺癌诊断中不可或缺的一部分。深入研究外周血常见标志物与乳腺癌患者治疗及预后的关系,为临床医生提供有价值的参考,具有重要的临床意义和应用前景。本文将探讨外周血淋巴细胞,为乳腺癌的提前诊疗提供一种新的方法,这一研究无疑将为乳腺癌的诊断带来新的突破。

2. 外周血淋巴细胞的组成

所谓防重于治,良好的生活习惯尤为重要。同时,早期发现对于乳腺癌的治疗也是决定性的。外周血淋巴细胞亚群在乳腺癌早期诊断中的作用逐渐受到关注。免疫系统是人体抵御病原体 and 恶性肿瘤侵袭的一道防线,由细胞免疫和体液免疫组成。淋巴细胞包括T细胞、B细胞、NK细胞等其他细胞。研究表明,在抗肿瘤免疫的过程中细胞免疫起着至关重要的作用[7][8]。CD3+ T细胞是细胞免疫过程中的主

要物质, 主要由 CD4+ T 细胞和 CD8+ T 细胞组成。其中 CD4+ T 细胞, 发挥免疫调节作用, 可以协助 B 细胞产生抗体, 同时分泌细胞因子来增强 CD8+ T 来杀死肿瘤[9]。B 细胞的表面标记物为 CD19+, 主要参与体液免疫, 其表达水平可用于评价体液免疫的强度[10]。NK 细胞表达 CD16+或 CD56+的特异性标记物, 是一组具有特殊特性的细胞, 在表面没有抗原识别受体[11]。NK 细胞是指在抗肿瘤免疫中首先被激活的免疫细胞, 也是先天免疫中重要的细胞毒性细胞, 它可以被激活, 然后在不受抗原刺激的情况下发挥其效应功能[12]。NK 细胞数量的减少表明免疫系统监测、杀伤和清除肿瘤细胞的能力减弱[13] [14]。因此, 肿瘤患者淋巴细胞绝对计数的检测对于了解患者病情的变化和预后具有重要意义[15] [16]。由于淋巴细胞亚群的数量和比例是免疫功能的重要指标, 深入了解恶性肿瘤患者的免疫功能对于疾病的治疗、预后和评估具有重要的临床价值[17]。

3. 非肿瘤情况下淋巴细胞的变化

在通常情况下, 淋巴细胞计数有一定的范围内波动, 当超出这个范围可能就预示的身体的某种变化。而这种变化也分为生理性和病理性。比如儿童中的淋巴细胞增多往往是生理性的。观察新生儿的血液样本, 淋巴细胞占比约为 35%, 粒细胞占比则略高于 65%。在出生后的 4 至 6 天内, 淋巴细胞数量可能达到 50%, 与粒细胞数量持平。而在 4 至 6 岁的年龄段, 淋巴细胞的比率开始逐渐下降, 粒细胞的比率则相应增加, 接近成人水平。淋巴细胞的病理性增加可能出现在多种疾病的症状中, 如感染性疾病、急性和慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤以及移植排斥反应等。而淋巴细胞的病理性减少则更可能出现在受到辐射损伤、免疫缺陷性疾病或丙种球蛋白缺乏症的影响中。

4. 恶性肿瘤发生时中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)与预后的关系

恶性肿瘤的发生发展离不开炎症系统与免疫系统的相互作用。当中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)升高时, 这可能意味着淋巴细胞的相对减少或中性粒细胞的相对增加, 从而打乱了细胞微环境的平衡, 引发炎症反应并可能向肿瘤方向发展, 导致不良的预后。

NLR 与乳腺癌患者的总生存期(OS)和无病生存期(DFS)之间存在密切关系。一项由 Ethier J-L 等人[18]进行的 meta 分析研究对此进行了深入探讨。该研究通过系统搜索电子数据库, 共回顾性收集 8563 名患者; 研究结果显示, NLR 与乳腺癌的预后密切相关。具体来说, NLR 比值越高, 患者的无病生存期(DFS)和总生存期(OS)就越短, 表明预后越差。同样 Goto W 等学者[19]进行了一项研究, 旨在评估淋巴细胞与单核细胞比率(LMR)在 239 名乳腺癌患者中的表现。该研究回顾性地探讨了 LMR 与 NAC 临床病理特征、预后和病理完全缓解(pCR)率之间的相关性。研究结果显示, 单核细胞和淋巴细胞的变化具有独立预后价值, 淋巴细胞与单核细胞的比值是乳腺癌的独立预后因素, 并可影响患者的无病生存时间。这表明, LMR 在乳腺癌患者的治疗和预后评估中具有重要的参考价值。这一结论对于乳腺癌患者的治疗和预后评估具有重要的指导意义。

5. 恶性肿瘤发生时淋巴细胞的变化

CD4+和 CD8+细胞是细胞介导的免疫应答中的核心淋巴细胞类型, 并在肿瘤免疫应答中发挥核心作用[20]。CD8+ T 细胞能够识别与 I 类 MHC 分子结合的肿瘤抗原, 并直接杀死肿瘤细胞。此外, CD4+ T 细胞能够识别由抗原提呈细胞呈递的 II 类 MHC 分子的肿瘤抗原[21]。因此, 肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的产生依赖于活化的 CD4+ T 细胞。实验表明, 在缺乏 CD8+ T 细胞的情况下, CD4+ T 细胞仍然可以消灭肿瘤细胞[22] [23]; 然而, 有效的肿瘤消除需要 CD4+和 CD8+ T 细胞的协同作用[24]。在乳房恶性肿瘤发生时, 针对外周血中 CD4+和 CD8+ T 细胞的变化进行研究。Farhad Riaz Rad 等人[25]

的一项研究纳入了 40 例样本, 其中包括 20 例年龄在 29 至 74 岁之间、肿瘤分级为 II 级和 III 级的导管癌患者, 肿瘤大小为 2 至 5 cm, 且未接受过化疗。同时, 还纳入了 10 名健康的献血者作为对照组。该研究旨在比较乳腺癌患者血液中 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞的数量, 并将结果与正常人的外周血进行比较。结果显示, 在外周血中, 患者和正常人之间的 T 细胞亚群数量没有显著差异。然而, 贡鸣等人[26]在中国医科大学附属第一医院收集了 2570 例实体恶性肿瘤患者, 其中乳腺癌患者 518 例。他们检测了这些患者的 CD4⁺、CD8⁺和 CD3⁺ T 细胞数量和百分比, 以及 CD4⁺/CD8⁺比值, 并将这些数据与健康人群进行对比。结果显示, 恶性肿瘤患者的外周血 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比率和 CD3⁺ T 细胞绝对值均显著低于健康人群。这提示我们, 癌症患者的细胞免疫紊乱可能导致其外周血 T 淋巴细胞亚群检测多项指标水平降低。同样龚莉等人[27]的研究, 选取了启东市人民医院 2017 年 9 月~2018 年 3 月收治的 86 例癌症, 40 例同期在该院健康查体人员, 结果显示 CD3⁺CD4⁺CD4⁺/CD8⁺均明显低于对照组, 差异有统计学意义; CD8⁺水平两组对比无差异。然而, 侯明生等人[28]的研究结果与上述观点存在差异。他们对 2016 年 1 月至 2018 年 3 月期间在绍兴市中医院接受治疗的 85 例乳腺癌患者和 30 例健康体检女性进行了研究。通过测定两组人群的外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺淋巴细胞水平, 结果显示乳腺癌患者外周血中 CD8⁺水平明显高于对照组, 而 CD3⁺和 CD4⁺水平则呈低水平。这与之前的研究结果存在一定的差异, 需要进一步探讨其背后的原因和意义。不同的研究组得出了不同的结论, 那么真是的情况究竟是什么, 值得我们进一步去寻找答案。

林永忠等人[29]进行了 143 例数据的分析, 其中 83 例为原发性乳腺癌患者作为病例组, 同时选取了 60 例健康成年妇女作为对照组。他们检测了两组人员的外周血中 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞和 Treg 细胞的表达情况, 并探讨了这些细胞变化与临床病理参数之间的关系。结果显示, 与健康人相比, 乳腺癌患者的 CD4⁺ T 细胞和 Treg 细胞明显增加。在乳腺癌患者中, II~III 期患者的 CD4⁺ T 细胞和 Treg 细胞比 I 期患者增加更明显。因此, 外周血中 Treg 细胞和 CD4⁺ T 细胞水平可以作为对乳腺癌的诊断和预后的评估指标。根据 Huang Y 等[30]的研究发现, 他们在老鼠乳腺癌模型中发现, CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞的数量都有所增加并参与免疫反应。然而, 随着乳腺癌的发展, 这两种 T 细胞的数量和功能也会发生变化。这表明, 在不同的肿瘤发展阶段, CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞具有不同的功能。林永忠等人[29]在回顾性研究乳腺癌患者的过程中, 揭示了 CD4⁺ T 细胞在早期肿瘤与晚期肿瘤中发挥的不同作用。结果显示, 早期肿瘤中, CD4⁺ T 细胞主要发挥免疫监测作用, 而在晚期, 其可能转而促进肿瘤生长。这表明肿瘤内 CD4⁺ T 细胞数量与肿瘤分期、肿瘤大小及淋巴结转移呈正相关。此外, 他们还发现, 乳腺癌患者接受手术治疗后, 外周血中 CD4⁺ T 细胞含量减少, 而 CD8⁺ T 细胞含量增加。据此, 他们推测, 手术切除肿瘤不仅消除了主要的转移细胞池, 还在一定程度上改善了机体本身的免疫。这一发现对于深入理解乳腺癌的免疫机制及制定更有效的治疗策略具有重要意义。

6. 肿瘤浸润淋巴细胞

肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)是一类浸润肿瘤组织的淋巴细胞群体, 与某些恶性肿瘤的临床预后有关[31][32][33][34]。TILs 主要包括 T 细胞(约 75%)、B 细胞和自然杀伤细胞(NK)[35]。这些免疫细胞在癌症的发展和进展过程中可能会破坏癌症的免疫平衡。免疫抑制炎症细胞可能被肿瘤招募到肿瘤内部或邻近的间质部位, 不同的肿瘤周围聚集的免疫细胞不同, 不同的免疫细胞在不同的肿瘤中起着不同的作用。虽然 TILs 不是无病生存期(DFS)或总生存期(OS)的预后指标, 但在淋巴细胞占主导地位的乳腺癌中, TILs 可延长 DFS 时间。对于不同类型的乳腺癌, TILs 的影响也有所不同。在三阴性乳腺癌(TNBC)患者中, 瘤内 til (iTILs)和间质 til (sTILs)均与良好的预后相关。而在雌激素受体阳性(ER⁺)患者中, TILs 对 DFS 和 OS 没有影响。CD8⁺淋巴细胞可以改善 DFS 和乳腺癌特异性生存率(BCSS), 但 OS 没有影响。CD8⁺淋巴

细胞也可以预测 ER-和 HER2+、TNBC 患者的 BCSS 改善,但在 ER+患者中 BCSS 没有得到改善。在 ER-和 TNBC 患者中,CD8+淋巴细胞浸润在任何部位都表明 BCSS 更好,但在 ER+患者没有这种表现。此外,CD3+淋巴细胞显示较好的总生存期(OS)。然而,CD4+淋巴细胞并不是乳腺癌的预后标志物。两项研究表明[36] [37],在乳腺癌中 C20+ B 淋巴细胞与较好的 BCSS 和 DFS 有关。

7. 总结

最后,我们可以总结出一些结论,首先,外周血淋巴细胞亚群是指一类具有特定功能和表型的淋巴细胞,包括 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)等。这些细胞在人身体的免疫防御、炎症反应和肿瘤发生发展过程中起到非常重要的作用。上文的那些研究发现,乳腺癌患者的外周血淋巴细胞亚群的分布与健康人群存在明显的不同,这为乳腺癌的早期诊断提供了新的线索。其次,外周血淋巴细胞亚群在乳腺癌早期诊断中的应用主要体现在以下几个方面:1) 通过检测外周血淋巴细胞亚群的比例变化,可以发现乳腺癌患者在疾病发生前就存在免疫功能异常;2) 利用特定的淋巴细胞亚群作为生物标志物,可以提高乳腺癌的筛查准确性和特异性;3) 通过对淋巴细胞亚群的功能研究,可以为乳腺癌的治疗提供新的思路和方法。此外,外周血淋巴细胞亚群在乳腺癌早期诊断中的临床应用还面临一些挑战。例如,目前尚无统一的淋巴细胞亚群检测标准和方法,导致结果的可比性较差;同时,不同个体之间淋巴细胞亚群的差异较大,可能影响诊断的准确性。因此,未来需要进一步研究和优化淋巴细胞亚群检测技术,以提高其在乳腺癌早期诊断中的应用价值。综上所述,本研究揭示了外周血淋巴细胞亚型与乳腺癌发生发展的关联,为深入了解乳腺癌的分子机制提供了新的思路和方法。该研究结果有助于指导乳腺癌的早期诊断和治疗,同时也为其他相关疾病的研究提供了参考依据。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Youn, H.J. and Han, W. (2020) A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus on Risk Factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **21**, 867-880. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.867>
- [3] Ostroumov, D., Fekete-Drimusz, N., Saborowski, M., Kühnel, F. and Woller, N. (2018) CD4 and CD8 T Lymphocyte Interplay in Controlling Tumor Growth. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **75**, 689-713. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2686-7>
- [4] Zhao, L., Lian, T., Li, J., Wei, S., Li, H., Li, C. and Wang, H. (2021) NCR3LG1 (B7-H6) Is a Potential Prognostic Factor for Bladder Cancer Patients. *Biomarkers*, **26**, 260-267. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2021.1883110>
- [5] Miksch, R.C., Schoenberg, M.B., Weniger, M., Bösch, F., Ormanns, S., Mayer, B., Werner, J., Bazhin, A.V. and D'haese, J. (2019) Prognostic Impact of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Neutrophils on Survival of Patients with Upfront Resection of Pancreatic Cancer. *Cancers*, **11**, Article 39. <https://doi.org/10.3390/cancers11010039>
- [6] Chen, L., Kong, X.Y., *et al.* (2020) The Research Progress on the Prognostic Value of the Common Hematological Parameters in Peripheral Venous Blood in Breast Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 1397-1412. <https://doi.org/10.2147/OTT.S227171>
- [7] Yu, W., Wang, Y. and Guo, P. (2018) Notch Signaling Pathway Dampens Tumor-Infiltrating CD8⁺ T Cells Activity in Patients with Colorectal Carcinoma. *Biomedicine Pharmacotherapy*, **97**, 535-542. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.143>
- [8] Li, M., Yao, D., Zeng, X., *et al.* (2019) Age Related Human T Cell Subset Evolution and Senescence. *Immunity & Ageing*, **16**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0165-8>
- [9] Ruterbusch, M., Pruner, K.B., Shehata, L. and Pepper, M. (2020) *In Vivo* CD4⁺ T Cell Differentiation and Function: Revisiting the Th1/Th2 Paradigm. *Annual Review of Immunology*, **38**, 705-725. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-103019-085803>
- [10] Rodriguez-Vida, A., Bamias, A., *et al.* (2020) Randomised Phase II Study Comparing Alternating Cycles of Sunitinib and Everolimus vs Standard Sequential Administration in First-Line Metastatic Renal Carcinoma (SUNRISES Study).

- BJU International*, **126**, 559-567. <https://doi.org/10.1111/bju.15165>
- [11] Khan, M., Arooj, S. and Wang, H. (2020) NK Cell-Based Immune Checkpoint Inhibition. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 488471. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00167>
- [12] Tanaka, J. and Miller, J.S. (2020) Recent Progress in and Challenges in Cellular Therapy Using NK Cells for Hematological Malignancies. *Blood Reviews*, **44**, Article ID: 100678. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100678>
- [13] Devillier, R., Chrétien, A.S., et al. (2020) Mechanisms of NK Cell Dysfunction in the Tumor Microenvironment and Current Clinical Approaches to Harness NK Cell Potential for Immunotherapy. *Journal of Leukocyte Biology*, **109**, 1071-1088. <https://doi.org/10.1002/JLB.5MR0920-198RR>
- [14] Qiu, Y., Li, H., Zhang, Q., et al. (2022) Ferroptosis-Related Long Noncoding RNAs as Prognostic Marker for Colon Adenocarcinoma. *Applied Bionics and Biomechanics*, **2022**, Article ID: 5220368. <https://doi.org/10.1155/2022/5220368>
- [15] Galeano Niño, J.L., Pageon, S.V., et al. (2020) Cytotoxic T Cells Swarm by Homotypic Chemokine Signalling. *elife*, **9**, e56554. <https://doi.org/10.7554/eLife.56554>
- [16] Xie, J., Chen, L., Sun, Q., et al. (2022) An Immune Subtype-Related Prognostic Signature of Hepatocellular Carcinoma Based on Single-Cell Sequencing Analysis. *Aging*, **14**, 3276-3292. <https://doi.org/10.18632/aging.204012>
- [17] Liu, A., Xia, Y., Li, et al. (2022) The Predictive Value of Changes in the Absolute Counts of Peripheral Lymphocyte Subsets for Progression and Prognosis in Breast Cancer Patients. *Contrast Media & Molecular Imaging*, **2022**, Article ID: 3444360. <https://doi.org/10.1155/2022/3444360>
- [18] Ethier, J.L., Desautels, D., Templeton, A., Shah, P.S. and Amir, E. (2017) Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Cancer Research*, **19**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0794-1>
- [19] Goto, W., Kashiwagi, S., et al. (2018) Predictive Value of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in the Preoperative Setting for Progression of Patients with Breast Cancer. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 1137. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5051-9>
- [20] Zander, R., Schauder, D., et al. (2019) CD4⁺ T Cell Help Is Required for the Formation of a Cytolytic CD8⁺ T Cell Subset That Protects against Chronic Infection and Cancer. *Immunity*, **51**, 1028-1042.E4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.10.009>
- [21] Omilusik, K.D. and Goldrath, A.W. (2019) Remembering to Remember: T Cell Memory Maintenance and Plasticity. *Current Opinion in Immunology*, **58**, 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.04.009>
- [22] Mazet, J.M., Mahale, J.N., et al. (2023) IFN γ Signaling in Cytotoxic T Cells Restricts Anti-Tumor Responses by Inhibiting the Maintenance and Diversity of Intra-Tumoral Stem-Like T Cells. *Nature Communications*, **14**, Article No. 321. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35948-9>
- [23] Xie, L., Fang, J., Yu, J., et al. (2023) The Role of CD4⁺ T Cells in Tumor and Chronic Viral Immune Responses. *MedComm*, **4**, e390. <https://doi.org/10.1002/mco2.390>
- [24] Fu, J., Yu, A., Xiao, X., et al. (2020) CD4⁺ T Cell Exhaustion Leads to Adoptive Transfer Therapy Failure Which Can Be Prevented by Immune Checkpoint Blockade. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 4234-4250.
- [25] Riazi Rad, F., Ajdary, S., et al. (2015) Comparative Analysis of CD4⁺ and CD8⁺ T Cells in Tumor Tissues, Lymph Nodes and the Peripheral Blood from Patients with Breast Cancer. *Iranian Biomedical Journal*, **19**, 35-44.
- [26] 贡鸣, 何天宇, 裘敬平, 等. 6种常见肿瘤患者初治时外周血T淋巴细胞亚群数量及临床特征[J]. 中国医科大学, 2018, 47(12): 1119-1122.
- [27] 龚莉, 许觉彬. 癌症患者淋巴细胞亚群检测的临床意义[J]. 系统医学, 2018, 3(4): 124-125.
- [28] 侯明生, 王宁, 等. CD3+, CD4+, CD8+淋巴细胞和血小板水平与乳腺癌的关系[J]. 中国妇幼健康研究 2018, 29(12): 1548-1552.
- [29] 林永忠, 陈榕. 乳腺癌患者手术前后外周血 CD4+和 CD8+及 Treg 细胞的表达及临床意义[J]. 当代医学, 2019, 25(29): 78-81.
- [30] Huang, Y., Ma, C., et al. (2015) CD4⁺ and CD8⁺ T Cells Have Opposing Roles in Breast Cancer Progression and Outcome. *Oncotarget*, **6**, 17462-17478. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3958>
- [31] Yilmaz, M. and Durusoy, S.S. (2023) TCL-120 Face and Neck Cutaneous T-Cell Lymphomatoid Papulosis: Case Report. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **23**, S465-S465. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(23\)01383-6](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(23)01383-6)
- [32] Goff, S.L. and Danforth, D.N. (2021) The Role of Immune Cells in Breast Tissue and Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, **21**, E63-E73. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.06.011>
- [33] Wang, G., Zhang, Z., et al. (2022) CXCL11-Armed Oncolytic Adenoviruses Enhance CAR-T Cell Therapeutic Efficacy and Reprogram Tumor Microenvironment in Glioblastoma. *Molecular Therapy*, **31**, 134-153.

<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.08.021>

- [34] Lam, B.M. and Verrill, C. (2023) Clinical Significance of Tumour-Infiltrating B Lymphocytes (TIL-Bs) in Breast Cancer: A Systematic Literature Review. *Cancers*, **15**, Article 1164. <https://doi.org/10.3390/cancers15041164>
- [35] Gu-Trantien, C., Loi, S., *et al.* (2013) CD4⁺ Follicular Helper T Cell Infiltration Predicts Breast Cancer Survival. *The Journal of Clinical Investigation*, **123**, 2873-2892. <https://doi.org/10.1172/JCI67428>
- [36] Mohammed, Z.M., *et al.* (2013). The Relationship between Lymphocyte Subsets and Clinico-Pathological Determinants of Survival in Patients with Primary Operable Invasive Ductal Breast Cancer. *British Journal of Cancer*, **109**, 1676-1684. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.493>
- [37] Mahmoud, S.M., Lee, A.H., *et al.* (2011) The Prognostic Significance of B Lymphocytes in Invasive Carcinoma of the Breast. *Breast Cancer Research and Treatment*, **132**, 545-553. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1620-1>