

化疗在中晚期非小细胞肺癌患者中对淋巴细胞亚群影响分析

周 华¹ 杨 春¹ 杜 煦¹ 谢 骞¹ 刘 忠^{2△}

(1 重庆市九龙坡第二人民医院呼吸科 重庆 400052 2 重庆医科大学附属第一医院呼吸科 重庆 400016)

摘要 目的 探讨化疗在中晚期非小细胞肺癌患者中对淋巴细胞亚群的影响。方法 随机抽取本院收治的 60 例中晚期非小细胞肺癌患者编为实验组进行化疗,另选取同期体检的 50 例健康志愿者作为对照组。随访 12 月-15 月,采用流式细胞仪技术分别对两组外周血淋巴细胞亚群进行检测计数。结果 两组间相比,实验组患者的 CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞的数量以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均低于对照组(P<0.05),而 CD8⁺ 细胞的比例却高于对照组。化疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 均较化疗前升高(P<0.05),但 CD8⁺ 不变(P>0.05)。结论 应用化疗治疗中晚期非小细胞肺癌,可明显改善患者的免疫功能。

关键词 化疗;中晚期非小细胞肺癌;淋巴细胞亚群

中图分类号 R734.2 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)19-3657-03

Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Analysis of Lymphocyte Subsets

ZHOU Hua¹, YANG Chun¹, DU Xu¹, XIE Qian¹, LIU Zhong^{2△}

(1 The respiratory department of Jiulongpo District Second People's Hospital, Jiulongpo District, Chongqing, 400052;

2 The respiratory department of first hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients on the lymphocyte subsets.

Methods: 60 randomly selected hospital treated patients with advanced non-small cell lung cancer chemotherapy prepared for the experimental group, select the same period another examination of 50 healthy volunteers as control group. Follow-up 6 to 12 months, respectively, using flow cytometry in peripheral blood lymphocyte subsets of both groups were detected count. **Results:** Compared between the two groups, experimental group were CD3⁺, CD4⁺, NK cell number and CD4⁺/CD8⁺ ratio were lower than the control group (P<0.05), while the proportion of CD8⁺ cells was higher. After chemotherapy, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK higher than those before chemotherapy (P<0.05), but CD8⁺ unchanged (P>0.05). **Conclusion:** Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer can significantly improve the patient's immune function.

Key words: Chemotherapy; In advanced non-small cell lung cancer; Lymphocyte subsets

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)19-3657-03

肺癌全称为原发性支气管肺癌,作为临床最常见的恶性肿瘤之一,其发病率近年来都有逐渐上升的趋势^[1]。目前认为肺癌的发生是多阶段、多因素的,而肺癌的肿瘤细胞与机体免疫系统间的关系十分复杂,其包括多种细胞及细胞因子间的相互作用与调节^[2]。因此,为探讨化疗在中晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中对淋巴细胞亚群的影响,给临床治疗提供参考,特选择本院收治的 60 例中晚期非小细胞肺癌患者,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料

采用随机抽样法选择本院于 2009 年 8 月至 2010 年 8 月收治的 60 例中晚期非小细胞肺癌患者(所选患者均经临床病理检查确诊^[3]),其中男 35 例,女 25 例,年龄 38-72 岁,平均年龄 57.9±8.87 岁,按照肺癌的国际 T NM 分期标准(2009 年第

7 版), b 期 23 例, c 期 37 例。另选取同期体检的 50 例健康志愿者作为对照组,均排除肿瘤、肝肾及免疫系统疾病,其中男 28 例,女 22 例,年龄 36-75 岁,平均年龄 56.2±8.19 岁。两组患者在性别比例、年龄等方面比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 治疗方法

采用由江苏豪森药业股份有限公司生产的吉西他滨 1000 mg/m² 静脉滴注,30 分钟滴完,第 1、8 天;顺铂(DDP)75 mg/m² 静脉滴注,第 1-3 天,28 天为 1 个周期,为减轻消化道反应,化疗期间可给予 5-HT3 受体拮抗剂和其它止吐药物,根据病情应用粒细胞集落刺激因子升白细胞治疗^[4]。

1.3 检测方法

采用流式细胞仪分析(美国 BeckmanCoulter 公司,型号为 EPICSXL),首先用 Flow-check 进行光路-流路校准,所有亮异系数及荧光信号均<2%,采用"门技术"确定淋巴细胞群,再行颜色补偿及阴性对照,每个样本检测 5000 个细胞。全部数据由流式细胞仪及软件 SYSTEM SOFTWARE V3.10 获取和分析^[5]。

1.4 随访

作者简介:周华(1966-),女,本科,副主任医师,主要研究方向:呼吸疾病的诊疗,Tel:023-61793605

△通讯作者:刘忠,教授

(收稿日期:2011-12-27 接受日期:2012-01-24)

随访 1-15 月,具体生存期见结果,所有人员分别于化疗前、化疗结束后 1 个月采外周血 2mL(肝素抗凝)当日送检,并采用流式细胞仪技术分别对两组外周血淋巴细胞亚群进行检测计数,T 淋巴细胞亚群分为 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 NK 细胞等。

1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS17.0 统计软件包进行处理,评分数据以均数±标准差($\bar{X} \pm S$)表示,计量资料用 t 检验进行组间显著性测试,计数资料用 χ^2 检验比较,检验水准定为 $P < 0.05$ 。

2 结果

表 1 不同临床分期 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群值的比较

Table 1 The comparison of T Lymphocytes subsets value between NSCLC patients of different clinical stages

Group	n	Stage	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK
Control	50		71.82± 6.32	36.98± 4.15	24.45± 4.84	1.95± 0.76	16.65± 3.35
Experiment	60		63.47± 4.65	25.45± 3.65	25.98± 4.43	1.31± 0.35	13.66± 3.77
	60		61.76± 5.34	23.65± 4.34	24.65± 4.45	1.08± 0.18	11.54± 2.45

Note: *Some biochemical markers of post-treatment patients better than pre-treatment ($P < 0.05$),# some biochemical markers of experiment group better than control group($P < 0.05$).

2.3 化疗对患者生存期的影响

60 例患者生存期为 6.1-13.8 个月,中位为 10.2 个月,1 年

2.1 不同临床分期 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群值的比较

两期间相比,期患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞数较期低,而 CD8⁺ 细胞数升高,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),具体情况见表 2。

2.2 实验组治疗前后 T 淋巴细胞亚群值的变化

两组间相比,实验组患者的 CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞的数量以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均低于对照组($P < 0.05$),而 CD8⁺ 细胞的比例却高于对照组。化疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 均较化疗前升高($P < 0.05$),但 CD8⁺ 不变($P > 0.05$),具体情况见表 2。

生存率为 36.2% 2 年生存率为 16.7%。

表 2 治疗前后两组 T 淋巴细胞亚群值的变化

Table 2 The T Lymphocytes subsets value changes of two groups of patients in pre and post treatment

Group	n	Time	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK
Control	50		71.82± 6.32	36.98± 4.15	24.45± 4.84	1.95± 0.76	16.65± 3.35
Experiment	60	Pre-treatment	62.35± 4.21	24.08± 3.23	25.37± 4.71	1.11± 0.44	12.86± 2.78
	60	Post-treatment	69.87± 5.65	36.14± 4.36	25.19± 4.08	1.92± 0.77	16.76± 3.14

Note: *Some biochemical markers of post-treatment patients better than pre-treatment ($P < 0.05$),# some biochemical markers of experiment group better than control group($P < 0.05$).

3 讨论

肿瘤免疫学研究证实^[6],恶性肿瘤患者的机体免疫功能均有相应程度的降低,对肿瘤的发生、转移、发展、疗效及预后有着直接影响。近年来随着相关研究的不断深入,发现 NSCLC 的发生、发展与免疫功能密切相关,淋巴细胞亚群在 NSCLC 的发生、发展及转化中起到重要作用^[7]。2000 年国际肺癌辅助治疗试验(International Adjuvant Lung Cancer Trial, IALT)的研究结果证实,早期辅助化疗能改善 NSCLC 的预后^[8]。而目前手术联合术后含铂方案化疗已经成为临床治疗早期可手术 NSCLC 患者的标准策略。作为机体免疫系统中功能最重要的一大细胞群,T 淋巴细胞亚群是在正常机体的各细胞亚群间相互作用,介导着机体的免疫反应,维持着机体正常的免疫应答,其在机体抗肿瘤免疫反应中起重要的调控作用^[9]。在免疫学上,CD3⁺ 主要反映机体总的细胞免疫状态,CD4⁺ 是通过分泌淋巴因子,从而使免疫应答过程增加和扩大,辅助诱导其它免疫细胞共同发挥抗肿瘤作用^[10]。CD3⁺、CD4⁺ 淋巴细胞的减少必然会

导致机体免疫功能的下降。恰好相反的是,若 CD8⁺ 升高,则细胞毒作用加强或机体免疫反应下降。若 CD4⁺/CD8⁺ 降低,则细胞毒效应和免疫抑制反应的总和高于免疫诱导^[11]。Strauss 等经过统计研究发现^[12],几乎所有癌症患者都有 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 降低,CD3⁺CD8⁺ 升高的现象。从免疫学理论的观点来看,这既可能是肿瘤细胞的抗原性降低,也可能是患者自身免疫能力的下降,从而逃避了正常免疫力的攻击,或者两者皆有。

李进东等^[13]通过检测例肺癌患者的多种免疫参数后指出,肺癌患者外周血淋巴细胞总数、B 淋巴细胞、总淋巴细胞(CD3⁺)、辅助 T 淋巴细胞(CD4⁺)和抑制细胞毒淋巴细胞(CD8⁺)计数均低于健康对照,处于免疫抑制状态。本研究在不同临床分期 NSCLC 患者的外周血中,期患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞数较期低,而 CD8⁺ 细胞数升高,虽然差异无统计学意义($P > 0.05$),但这表明 NSCLC 患者机体的细胞免疫功能会随着 TNM 分期的增加及恶性程度的加深而逐渐下降。作为综合治疗中治疗肿瘤的方法之一,化疗正逐渐从

姑息治疗向根治水平过渡,本研究采用吉西他滨联合 DDP 的方案化疗,观察了中晚期 NSCLC 患者化疗前后外周血淋巴细胞的变化。本研究中实验组患者化疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 均较化疗前升高 ($P<0.05$),但 $CD8^+$ 不变($P>0.05$)与 Zhong 等研究的治疗结果基本一致^[14]。我们认为,细胞免疫作为抗肿瘤免疫的主要效应,而淋巴细胞亚群又是机体主要的抗肿瘤免疫细胞。因此,它不仅直接介导细胞免疫功能,还能对机体免疫的调节起着重要作用。同时我们发现,化疗后 NSCLC 患者的疗效肯定,表明化疗对恶性肿瘤细胞有杀伤作用,但对敏感性高的淋巴细胞也同样具有杀伤作用,使其数量和比例异常,对机体有明显的免疫抑制作用。由于 NSCLC 患者在确诊时多数已属中晚期,此时全身化疗已成为最重要的治疗方法,本研究中 60 例患者生存期为 6.1-13.8 个月,2 年生存率为 16.7%,高于潘洁等报道^[15]的同类未经治疗的 10.2%($P<0.05$),说明化疗可在一定程度上改善疾病相关症状,延长患者的生存时间并提高其生活质量。我们认为化疗对机体免疫系统的影响机制在于化疗可导致恶性肿瘤细胞的大量坏死,从而减少恶性肿瘤所产生的免疫抑制因子,使免疫功能得到一定的改善。但值得注意的是,化疗引起机体免疫功能损伤的研究较少,机制还不明确,尚有待于进一步研究。

总而言之,NSCLC 患者机体的免疫状态与病情发展、临床分期关系密切,应用化疗治疗中晚期非小细胞肺癌,可明显改善患者的免疫功能,有利于提高患者的生活质量,值得在临床治疗中推广使用。

参考文献(References)

- [1] 邓沁芳,周彩存,苏春霞.非小细胞肺癌上皮-间质转化与 EG-FR 突变以及临床病理特征之间的关系[J].肿瘤防治研究,2008,35(4):258-262
Deng Qin-fang, Zhou Cai-cun, Su Chun-xia. Non-small cell lung epithelial-mesenchymal transition with EG-FR mutations, and the relationship between clinical and pathological features [J]. Cancer Research,2008,35 (4):258-262
- [2] Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small cell lung cancer [J]. Clin Oncol,2010,28(19):3138-3145
- [3] 龚斌.老年肺癌 84 例临床分析 [J]. 重庆医学,2008,37 (15) : 1754-1755
Gong Bin. In elderly clinical analysis of 84 cases of lung cancer[J]. Chongqing Medicine,2008,37(15):1754-1755
- [4] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med,2009,361(10):947-957
- [5] Hayashi Y, Kuriyama H, Umez H, et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells is correlated with resistance to docetaxel in patients with completely resected non-small cell lung cancer[J]. Intern Med,2009,48(4):203-208
- [6] Pisters KM, Valliè res E, Crowley JJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial[J]. Clin Oncol,2010,28(11):1843-1849
- [7] Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10[J]. Clin Oncol,2010,28(1):29-34
- [8] Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer[J]. Clin Oncol, 2010,28(1):35-42
- [9] Fruh M, Rolland E, Pignon JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer[J]. Clin Oncol,2008,26(21):3573-3581
- [10] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics [J]. CA Cancer Clin,2009,59(4):225-249
- [11] 吴颖,宋勇,刘红兵.切除修复交叉互补酶在非小细胞肺癌中的表达及其对术后铂类辅助化疗的影响[J].医学研究生学报,2009,22 (2) :150-153
Wu Ying, Song Yong, Liu Hong-bing. Excision repair cross-complementing enzymes in non-small cell lung cancer and its after effects of platinum chemotherapy [J]. Postgraduate Medical Journal,2009,22 (2):150-153
- [12] Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: Group B 9633 with the Cancer and Leukemia B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups[J]. J Clin Oncol,2008,26(31):5043-5051
- [13] 李进东,许金良,王文光,等.肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群的变化[J].中国医师进修杂志,2006,29(11) 25-27
Li Jin-dong, Xu Jin-Liang, Wang Wen-guang, et al. In peripheral blood T lymphocytes in patients with lung cancer Cell subsets [J]. China Postgraduates of Medicine,2006,29 (11):25-27
- [14] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med,2009,361 (10):947-957
- [15] 潘洁,闫峰.吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察[J].实用肿瘤杂志,2008,23(4) 366-367
Pan Jie, Yan Feng. Gemcitabine and cisplatin for treatment of advanced non-small small Term efficacy of lung cancer cells[J]. Practical Journal of Cancer,2008,23(4):366-367