论著

文章编号:1000-5404(2006)18-1906-03

恶性肿瘤患者T细胞亚群变化及其与肿瘤分期的关系

任秀红,刘 莉,刘平平,董文川 (清华大学第一附属医院血液肿瘤科,北京 100016)

提 要: 目的 了解恶性肿瘤患者的细胞免疫功能状况,为肿瘤治疗提供参考。**方法** 用流式细胞仪分别对消化道肿瘤、女性生殖系统肿瘤、肺癌患者及健康对照者外周血总T(TT)、Th、Ts、Th/Ts和NK细胞进行检测,SPSS 10.0软件进行统计分析。**结果** Th细胞在肺癌、女性生殖系统肿瘤以及消化道肿瘤患者中分别为(29.41±9.24)%、(34.62±10.27)%、(32.48±11.64)%,Th/Ts分别为0.93±0.39、1.10±0.49、1.16±0.52,均明显低于正常对照组($P<0.05$)。Ⅰ~Ⅱ期组及Ⅲ~Ⅳ期组肿瘤患者Th细胞分别为(37.77±9.13)%、(27.29±9.16)%,Ts细胞分别为(28.56±8.19)%、(37.90±11.89)%,2组经统计学检验差异有显著性($P<0.05$)。**结论** 恶性肿瘤患者的细胞免疫功能处于抑制状态且其抑制程度与肿瘤分期相关。

关键词: 恶性肿瘤;T细胞亚群;NK细胞;流式细胞仪

中图法分类号: R392.11;R730.21;R730.23 **文献标识码**: A

Changes of T lymphocyte subgroups in cancer patients and its relationship with tumor staging

REN Xiu-hong, LIU Li, LIU Ping-ping, DONG Wen-chuan (Department of Hematology and Oncology, First Affiliated Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China)

Abstract: Objective To analyze cellular immunological function of cancer patients in order to provide an evidence for immunological treatment to malignant tumors. **Methods** T lymphocyte subgroups (total T lymphocytes, Th, Ts, Th/Ts and NK) were determined by flow cytometry in 54 patients with lung cancer, 42 with gynecologic cancer, 44 with gastrointestinal cancer and 30 healthy individuals. Statistical data were analyzed by SPSS. **Results** T helper lymphocytes covered (29.41±9.24)%, (34.62±10.27)%, and (32.48±11.64)% respectively in lung, gynecologic and gastrointestinal cancer, significantly lower than that of health people ($P<0.05$). Th/Ts in these 3 tumors was 0.93±0.39, 1.10±0.49, and 1.16±0.52 respectively, and still obviously lower than health group ($P<0.05$). T helper lymphocytes was significantly lower in stage Ⅲ to Ⅳ cancer than in stage Ⅰ to Ⅱ [(27.29±9.16)% *vs* (37.77±9.13)%, $P<0.05$], and T suppressor lymphocytes was higher in the former than in the later [(37.90±11.89)% *vs* (28.56±8.19)%, $P<0.05$]. **Conclusion** The cellular immunological function tumors is in an inhibitory stage in malignant tumor patients, which may be related with tumor staging.

Key words: malignant tumor, T-cell subsets, NK cell, flow cytometry

肿瘤的发生发展与肿瘤免疫功能密切相关,尤其是T细胞介导的细胞免疫在肿瘤免疫中占重要地位。T细胞亚群检测是评估机体细胞免疫功能状态的重要方法。本研究采用流式细胞仪对140例肿瘤患者外周血T淋巴细胞亚群进行了检测和分析,旨在了解部分恶性肿瘤患者的细胞免疫功能变化,评估病情状况,指导免疫治疗。

作者简介:任秀红(1965-),女,北京市人,主治医师,主要从事肿瘤内科方面的研究。电话:(010)64308530,E-mail:xiuhong_ren@126.com

收稿日期:2006-04-07;**修回日期**:2006-06-30

1 材料与方法

1.1 研究对象

140例恶性肿瘤患者均为我院住院患者,全部患者均经活检或术后病理检查确诊。其中男性67例,女性73例,年龄43~79岁,中位年龄63岁;其中肺癌54例,女性生殖系统肿瘤42例(卵巢癌32例,子宫内膜癌8例,宫颈癌2例),消化道肿瘤44例(胃癌27例,结肠癌17例)。按1997年国际抗癌联盟(UICC)的TNM分期方法,Ⅰ~Ⅱ期62例,Ⅲ~Ⅳ期78例。选取来本院作健康体检者30例为正常组,其中男性18例,女性12例,年龄45~72岁,中位年龄62岁。

1.2　试剂与仪器

simulTESTIMK-lymphocyte 试剂盒购自美国 BD 公司，检测仪器为美国 BD 公司的 FACS Calibur 流式细胞仪。

1.3　标本采集与检测

所有患者均在化疗前或停化疗 8 周后抽取外周静脉血 2 ml用 PE 荧光标记的单克隆抗体 20 μl 加入 EDTA 抗凝血 100 μl发生抗原抗体反应，溶血剂 2 ml 破坏红细胞，磷酸盐缓冲液洗涤，固定液固定后用流式细胞仪检测外周血 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及 NK 细胞。

1.4　统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 10.0 统计学软件，用单因素方差分析。

2　结果

不同肿瘤患者 T 细胞亚群比较见表 1。肺癌患者总 T（CD_3^+）细胞低于正常组（$P<0.01$），女性生殖系统肿瘤以及消化道肿瘤总 T 细胞与正常组比较无明显变化。但 Th（CD_4^+）细胞、Th/Ts（CD_4^+/CD_8^+）在肺癌、女性生殖系统肿瘤以及消化道肿瘤患者中均明显低于正常对照组（$P<0.05$），仅肺癌患者 Ts（CD_8^+）细胞升高（$P<0.05$）。总 T 细胞、Th 细胞、Ts 细胞、Th/Ts 值在各肿瘤组之间比较无明显统计学意义（$P>0.05$）。NK（$CD_{16}^+CD_{57}^+$）细胞在肺癌、女性生殖系统肿瘤以及消化道肿瘤患者之间及与正常组比较无明显统计学意义（$P>0.05$）。

不同分期肿瘤患者 T 细胞亚群比较见表 2。Ⅰ～Ⅱ期肿瘤患者 T 细胞亚群与正常对照组相比差异不明显。Ⅲ～Ⅳ期肿瘤患者总 T（CD_3^+）细胞、Th（CD_4^+）细胞、Th/Ts（CD_4^+/CD_8^+）显著低于正常对照组，Ts（CD_8^+）细胞高于正常对照组（$P<0.05$），同时Ⅲ～Ⅳ期肿瘤患者 Th（CD_4^+）细胞、Th/Ts（CD_4^+/CD_8^+）低于Ⅰ～Ⅱ期肿瘤患者，Ts（CD_8^+）细胞高于Ⅰ～Ⅱ期肿瘤患者（$P<0.05$）。而 NK 细胞在 3 组间比较无明显差异。

表 1　不同肿瘤患者 T 细胞亚群比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	TT（CD_3^+）（%）	Th（CD_4^+）（%）	Ts（CD_8^+）（%）	Th/Ts（CD_4^+/CD_8^+）	NK（$CD_{16}^+CD_{57}^+$）（%）
正常组	30	70.47 ± 4.85	39.97 ± 4.75	30.23 ± 3.54	1.35 ± 0.27	19.63 ± 5.05
肺癌	54	64.02 ± 12.67[a]	29.41 ± 9.24[a]	34.61 ± 10.69[a]	0.93 ± 0.39[a]	23.44 ± 9.89
女性生殖系统肿瘤	42	68.95 ± 12.69	34.62 ± 10.27[a]	34.33 ± 9.79	1.10 ± 0.49[a]	19.40 ± 7.87
消化道肿瘤	44	64.25 ± 17.13	32.48 ± 11.64[a]	32.18 ± 13.50	1.16 ± 0.52[a]	24.30 ± 12.30

a：$P<0.05$，与正常组比较

表 2　不同分期肿瘤患者 T 细胞亚群比较（$\bar{x} \pm s$）

分期	n	TT（CD_3^+）（%）	Th（CD_4^+）（%）	Ts（CD_8^+）（%）	Th/Ts（CD_4^+/CD_8^+）	NK（$CD_{16}^+CD_{57}^+$）（%）
正常组	30	70.47 ± 4.85	39.97 ± 4.75	30.23 ± 3.54	1.35 ± 0.27	19.63 ± 5.05
Ⅰ～Ⅱ期	62	66.34 ± 13.30	37.77 ± 9.13	28.56 ± 8.19	1.39 ± 0.39	22.08 ± 9.71
Ⅲ～Ⅳ期	78	64.96 ± 15.10[a]	27.29 ± 9.16[ab]	37.90 ± 11.89[ab]	0.78 ± 0.33[ab]	22.83 ± 10.84

a：$P<0.05$，与正常组比较；b：$P<0.05$，与Ⅰ-Ⅱ期比较

3　讨论

肿瘤是由机体自身细胞在各种内外致癌因素作用下发生恶变转化而成。肿瘤细胞不仅在生物学特征方面与机体正常细胞不同，在免疫学方面也发生明显变化。随着对肿瘤免疫机制的了解和肿瘤免疫治疗的应用，越来越多的细胞免疫检测指标被用来监测肿瘤的发生、发展和判断治疗效果及预后，目前应用最多的是 T 细胞亚群的测定。

抗肿瘤免疫以细胞免疫为主，T 细胞和 NK 细胞在免疫监视、杀伤靶细胞及免疫调节方面具有极其重要的作用。正常情况下，T 细胞及亚群的数目处于相对平衡状态，免疫功能稳定；若 T 细胞总数或者 CD_4^+/CD_8^+ T 细胞比值发生异常时，即可视为免疫调节紊乱，宿主免疫功能低下或受抑制，易发生肿瘤或自身免疫疾病。CD_3^+ 代表成熟 T 细胞，反映机体免疫功能，按其表面标志和功能不同分为 CD_4^+、CD_8^+ 两大亚群。CD_4^+ 分布在辅助细胞诱导亚群和抑制细胞诱导亚群（Th/Ti）表面，主要以通过分泌许多细胞因子对 Th1 和 Th2 起免疫调节作用，如分泌 IL-2、γ-IFN 等细胞因子，IL-2 能够保证 T 细胞的存活和增值，增强活化的 T 细胞产生 γ-IFN 和 β-IFN 等细胞因子及诱导或促进 NK 细胞，共同发挥抗肿瘤作用；CD_8^+ 分布 T 抑制细胞（Ts）和杀伤性 T 细胞（CTL、Tc）表面[1]，主要作为效应细胞特异性的杀伤靶细胞，同时具有维持抗肿瘤免疫记忆的功能。本研究表明，肺癌患者细胞免疫功能均可发生不同程度的异常，总 T 细胞、Th 细胞、Th/Ts 值均降低，Ts 细胞增高，与文献[2,3]报道一致。而女性生殖系统肿瘤以及消化道肿瘤仅 Th 细胞、Th/Ts 降低，总 T 细胞、Ts 细胞差异不明显，与文献[4,5]报道不一致，可能与所选患者群体不尽相同有关，如手术前后、是否接受化疗等。但是从 Th 细胞、Th/Ts 降低在这两种肿瘤中的变化结果分析女性生殖系统肿瘤与消化道肿瘤患者细胞免疫功能发生异常，提示 Th 细胞、Th/Ts 可能较总 T 细胞、Ts 细胞反应更灵敏，能更早地反映机体免疫状态。

NK 细胞是一类在肿瘤早期起作用的效应细胞，是细胞免疫中的非特异性成分，也是机体抗肿瘤的第

1 道防线。它包括 CD_{16}^{+}、CD_{57}^{+}2 种形式的大颗粒淋巴细胞，在多数情况下，NK 细胞的杀伤功能是自发启动的，不依赖抗体、补体及预先致敏即可快速杀死肿瘤细胞，并与单核细胞、粒细胞等协同作用，而起到抗肿瘤、抗感染的免疫调节作用，但其活性可通过肿瘤分泌的免疫抑制因子和免疫抑制细胞所抑制，而降低了机体对肿瘤的抵抗力[5,6]。本研究结果显示 NK 细胞在肺癌、女性生殖系统肿瘤以及消化道肿瘤患者中与正常组比较无明显变化。有报道恶性肿瘤患者有一定程度降低[1]，而本研究结果尚未证实此观点，可能与肿瘤种类或病例数差别大有关，尚需更多的研究来证实。恶性肿瘤患者细胞免疫异常与临床分期有关。本研究结果表明早期（Ⅰ～Ⅱ期）的肿瘤患者免疫功能异常并不明显，其 TT、Th、Ts、Th/Ts 及 NK 与正常组比较均无明显差异，晚期（Ⅲ～Ⅳ期）的患者细胞免疫明显抑制，Ⅲ～Ⅳ期 Th 较Ⅰ～Ⅱ期降低，而 Ts 则较Ⅰ～Ⅱ期增加，提示初期肿瘤患者免疫功能未受明显影响，但随着疾病进展机体免疫功能逐渐降低。Ito 等[7]研究结果表明，按照 Th_1/Th_2 比率分为 2 组，比率较低的一组其 5 年生存率为 74.7%，而比率较高的一组为 50.3%（$P<0.05$）；在病理学分期为Ⅱ期 或Ⅲ期患者，5 年生存率分别为 66.6% 和 18.2%（$P<0.05$）。在结肠癌患者，NK /$CD_3^+CD_{69}^+$与转移性结肠癌的患者的预后明显相关[8]，而在食道鳞癌患者，外周血 CD_8 减少 和 CD_4/CD_8 比率下降与预后不良有关[9]。

总之，T 淋巴细胞亚群中总 T 细胞、Th 细胞、Ts 细胞、Th/Ts 值在肺癌患者中均有明显的变化，而在女性生殖系统肿瘤、消化道肿瘤 Th 细胞、Th/Ts 变化明显，所以 Th 细胞、Th/Ts 可反映肿瘤患者机体免疫功能状态，在免疫调节治疗、细胞因子等治疗方面具有指导作用。

参考文献：

[1] 陈晓琳，戴 勇，李富荣，等. 恶性肿瘤患者 T 细胞及 NK 细胞功能研究及临床意义[J]. 中国现代医学杂志，2002，12(2)：41－43.

[2] 宋秀云，樊晋川，黄仁炳，等. 165 例恶性肿瘤患者的 T 细胞亚群 NK 细胞数及淋巴细胞增殖反应功能观察[J]. 四川医学，2004，25(3)：350－351.

[3] 蒋永新，伍治平，张 勇. 肺癌患者手术前后 NK 细胞及 T 细胞亚群的变化[J]. 肿瘤防治研究，2002，29(6)：462.

[4] 程晓文，沈志祥. 胃肠道恶性肿瘤患者外周血 T 细胞亚群检测的临床意义[J]. 诊断学理论与实践，2005，4(1)：67－68.

[5] 朱彤宇，陈诵芬，尹格平，等. 妇科癌症患者免疫功能的监测及临床意义[J]. 实用医药杂志，2003，20(5)：359－360.

[6] 增益新. 肿瘤学[M]. 北京：人民卫生出版社，2003：280.

[7] ITO N，SUZUKI Y，TANIGUCHI Y，*et al*. Prognostic significance of T helper 1 and 2 and T cytotoxic 1 and 2 cells in patients with non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res，2005，25(3B)：2027－2031.

[8] VESELY P，TOUSKOVA M，MELICHAR B. Phenotype of peripheral blood leukocytes and survival of patients with metastatic colorectal cancer[J]. Int J Biol Markers，2005，20(2)：126－133.

[9] NOZOE T，MAEHARA Y，SUGIMACHI K. Preoperative sorting of circulating T lymphocytes in patients with esophageal squamous cell carcinoma：its prognostic significance[J]. World J Gastroenterol，2005，11(42)：6689－6693.

（编辑 张大春）

（上接 1905 页）

痛及胃管刺激，使患者咳嗽能力减弱，而咳嗽无力致气道阻塞，是肺部感染的诱因[2]；另外腹腔镜手术特有的 CO_2 气腹可造成高碳酸血症，术后常规鼻导管持续吸入湿化氧 3－6 L/min；术后 6 h 取半卧位，24 h 内进行床上活动，伸屈四肢，在护理人员协助下变换体位；鼓励患者进行深呼吸运动，有利于下肺充分膨胀；适当应用止痛药物，减轻肌肉僵直，有利于患者深呼吸及咳嗽；协助患者翻身、拍背，鼓励患者有效咳痰，必要时给予超声雾化吸入，稀释痰液，利于咳出。

3.2.3 术后并发症的观察 通过观察伤口及引流液的性质和量，结合血压的测定了解有无内出血；观察并记录皮下气肿及肩背部酸痛症状。

4 讨论

腹腔镜辅助下胃癌根治术是指大部分手术操作在电视腹腔镜监视下完成，再通过腹壁一小的切口，将胃、肠管拉出腹腔切除缝吻合[3]。腹腔镜手术用于治疗恶性肿瘤是对腹腔镜手术技术的挑战，同时也对护理工作提出了新的要求。

要求护理人员加强专业知识的学习。术前的心理护理也很重要。要熟悉腹腔镜辅助下胃癌根治术后并发症和不适症状的临床表现。特别注意有无出血，轻者为穿刺孔出血，重者可发生内出血休克。应密切观察穿刺孔的渗血，保持腹腔引流管的通畅，观察引流液的量及性质。一般引流量为 20～50 ml/d，为淡红色。如果发现引流量大，呈鲜红色，同时伴血压下降、脉快面弱，考虑有内出血的可能，应及时报告医生，以便采取相应措施。肩背部酸痛、皮下气肿是轻微并发症，CO_2 向皮下软组织扩散可引起皮下气肿，无需特殊处理，气肿自行吸收；双肩部酸痛多因残留于腹腔内的 CO_2 刺激膈神经引起，一般在 1 d 后消失。应向患者解释清楚，解除顾虑，同时让患者半卧，轻轻捶捏患部，有助于减轻症状。

关键词：腹腔镜；胃癌根治术；围手术期；护理

中图法分类号：R473.73 文献标识码：B

参考文献：

[1] 宋冬丽. 腹部手术早期肠内营养应用与护理 30 例[J]. 郑州大学学报：医学版，2003，38(5)：835－836.

[2] 黎介寿. 围手术期处理学[M]. 北京：人民军医出版社，1999：39－43.

[3] BENITEZ J D，EDELMAN D S. Gastroscopic－assisted laparoscopic wedge resection of B-cell gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma[J]. Surg Endosc，1999，13(1)：62－64.

（编辑 陈聪连）