DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.03.020

微波组织凝固联合透热疗法治疗中心型肺癌对相关免疫指标的影响

雷 撼* 沈寒放 张蔚东 周沪明 陈代珠** (第三军医大学附属西南医院呼吸内科) 重庆, 400038

提 要 目的: 探讨局部微波联合治疗对机体免疫功能的影响。方法: 以2450 MHz 915 MHz微波,将微波组织凝固(MTC)与微波透热(MD)联合治疗中心型支气管肺癌,于治疗前后观察相关免疫指标的变化,并与对照组进行同期比较。结果: 治疗组在微波治疗后1周,T淋巴细胞亚群、淋巴细胞转化率等有明显提高,可溶性白细胞介素2受体(sIL-2R)则下降,而对照组则无明显变化。结论: MTC联合MD能有效的促进机体的细胞免疫功能。

关键词 微波组织凝固;微波透热;T淋巴细胞亚群;sIL-2R

中图法分类号 R454.1

微波热疗作为一种临床治癌的新疗法,应用日益广泛[1]。动物实验及临床研究已证实,微波治疗有不同于其他治癌方法的优点,即对免疫系统有调节作用[2]。目前微波用于肿瘤治疗有微波组织凝固(Microwave tissue coagulation MTC)和微波透热(Microwave diathermy MD)两种方法,而这两种方法对肿瘤的杀伤机制、作用方式和范围以及对机体免疫调节刺激的原理并不相同,相互间有一定的互补性。将MD与MTC联合治疗中心型支气管肺癌,观察对机体免疫影响的有关报道未见及。本实验采用2450 MHz 915 MHz微波,以MTC与MD联合作用的方式,在微波治疗前后观察一些细胞免疫相关指标的变化,探讨微波联合作用于支气管局部对全身细胞免疫的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料

临床治疗组: 共21例中心型支气管肺癌,均为经纤支镜活检及病理检查确诊为肺癌并于确诊后行MTC联合MD治疗的病例。男性16例,女性5例,平均年龄58.76岁(34~74岁)。肿瘤组织类型: 鳞癌14例,小细胞癌4例,腺癌3例。

对照组: 共21例患者,男性18例,女性3例,平均年龄53.6岁(41~72岁),均为经纤支镜活检及病理确诊为肺癌后仅行一般对症治疗病例。

1.2 治疗方法

将纤支镜插入支气管管腔并送达肿瘤所在部位,先行MTC治疗。将MTC辐射器刺入肿瘤组织中,功率60 W, 10 s,根据肿瘤的大小及形状,选择不同的点凝部位反复刺入。在经MTC治疗管腔通畅后,依照镜下观察所见管壁受累长度,选择不同长度的透热辐射器,紧贴管壁,15 W,持续20 min。按照12点、3点、6点、9点4个不同位置各治疗一次。

临床治疗组于微波治疗前、治疗后次日、治疗后一周,对照组于治疗前、治疗后一周,抽空腹静脉血待测。

1.3 观察指标

1.3.1 T淋巴细胞亚群的测定 采用直接红细胞花环法。将待测血清按常规方法制成淋巴细胞悬液,再加入相应单克隆抗体(羊抗人T淋巴细胞单抗,武汉生物所),用Fcs-Hanks液洗涤2次后染色,高倍镜下观察。

1.3.2 外周血淋巴细胞数量测定 采用涂片法。

1.3.3 T淋巴细胞转化率 采用形态学方法检测。

1.3.4 可溶性白细胞介素2受体(sIL-2R) 采用双抗体夹心法。用两种识别sIL-2R链分子上不同单位的单克隆抗体作包被抗体和酶标抗体(四医大免疫学教研室),按sIL-2R试剂盒说明书进行测定(双抗体夹心法, ELTSA)[3]。

2 结果

2.1 T淋巴细胞亚群

T细胞亚群表示T淋巴细胞的数量和功能,是反映机体细胞免疫的一个良好指标。表1显示,与对照组比较,治疗前T细胞亚群T3、T4、T8值差异不显著,而治疗后7 d则显示有明显变化。治疗组治疗后7 d与治疗前相比,也产生了类似的变化: T3、T4升高,T8反而下降,致T4/T8的比值也发生变化,较治疗前升高近0.3,而治疗后1 d与治疗前相比以及对照组内的治疗前后比较,均无明显变化。

2.2 外周血淋巴细胞数量和T淋巴细胞转化率

T淋巴细胞转化率是表示T淋巴细胞转化为母细胞的能力,主要反映T淋巴细胞的功能。

从表2可知,与对照组比较,治疗前的淋巴细胞数和T淋巴细胞转化率差异不明显,治疗后7 d则明显升高,治疗组治疗后7 d较治疗前、治疗后1 d都有显著升高,而对照组治疗前后则无明显改变,表明微波热效应对淋巴细胞有促进增殖作用并增强了T淋巴细胞的转化能力。

* 雷 撼,男,33岁,主治医师,硕士

** 四川联合大学无线电系 成都, 610000

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　治疗前后两组 T淋巴细胞亚群指标比较(%,$\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Changes of T cell subsets in two groups before and after treatment (%, $\bar{x}\pm s$)

	Treatment(tre)			Control	
	Pre-tre	1 d post-tre	7 d post-tre	Pre-tre	7 d post-tre
T3	57.94± 6.77	58.20± 7.34	64.07± 5.04△※	59.14± 10.42	57.90± 7.67★
T4	27.55± 5.02	28.24± 5.0	33.66± 6.22△※	30.14± 10.42	31.01± 5.90
T8	26.36± 6.43	26.90± 7.15	23.74± 5.90△※	27.36± 5.52±	28.56± 5.08★
T4/T8	1.12± 0.21	1.10± 0.23	1.4± 0.34△※	1.15± 0.30±	1.12± 0.29★

△: $P<0.01$ *vs* pre-treatment; ※: $P<0.01$ *vs* 1 d post-treatment; ★: $P<0.01$ *vs* treatment group same period

表 2　治疗前后两组外周血淋巴细胞数量和 T淋巴细胞转化率比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Comparison of peripheral blood lymphocyte count and T cell transformation rate in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

	Treatment(tre)			Control	
	Pre-tre	1 d post-tre	7 d post-tre	Pre-tre	7 d pre-tre
Blood lym(K× 10^9/L)	0.8± 0.269	0.910± 0.34	1.13± 0.37△※	0.87± 0.42	0.84± 0.40★
T-c tran(%)	58.69± 5.40	58.96± 6.34	64.65± 3.98△※	59.23± 6.75	60.77± 6.25★

△: $P<0.01$ *vs* pre-treatment; ※: $P<0.01$ *vs* 1 d post-treatment; ★: $P<0.05$ *vs* treatment

2.3　血液 sIL-2R含量,见表 3

表 3　治疗前后血液 **sIL-2R**含量比较(**u/ml**, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Comparison of blood sIL-2R before and after treatment (u/ml, $\bar{x}\pm s$)

Groups	Pre-tre	1 d post-tre	7 d post-tre
Treatment	83.93± 20.62	90.30± 20.55	73.94± 11.88△※
Control	89.73± 21.34		86.94± 17.70★

△: $P<0.05$ *vs* pre-treatment; ※: $P<0.01$ *vs* 1 d post-treatment; ★: $P<0.01$ *vs* treatment group

29例正常人实验室 sIL-2R参考值为(37.35± 15.92)u/ml,与两组比较差异均非常显著($P<0.001$)。

据表 3可知,两组各 sIL-2R值与正常参考值相比有较明显的升高($P<0.05$),治疗组治疗后 7 d较治疗前,sIL-2R值下降了约 10 u/ml($P<0.05$),而治疗后 1 d的变化不明显。对照组治疗前后相比,sIL-2R改变亦不显著。表明肺癌患者的血 sIL-2R较正常人有明显升高,微波治疗可引起 sIL-2R下降。

3　讨论

研究资料表明: 全身热疗和局部热疗对免疫系统所呈现的作用不完全一致,全身热疗有一定抑制作用,局部热疗可提高机体的免疫功能[4]。免疫学研究认为,抗肿瘤免疫主要是依赖 T细胞介导的细胞免疫反应,局部微波热疗也主要是刺激机体细胞免疫系统[5]。

在抗肿瘤免疫中,Th细胞是主要的效应细胞,而 Ts细胞在抗肿瘤免疫中起负性作用,Th/Ts比值的升高或下降,预示免疫机能的升高或低下[6]。本结果显示,MTC联合 MD治疗后一周,外周血淋巴细胞转化率亦有明显改变,较治疗前提高约 0.3,T淋巴细胞转化率亦明显改变,较治疗前提高约 6%,提示微波联合治疗后,刺激了淋巴细胞增殖,使其数量有了较大程度的提高,同时也使 T淋巴细胞功能发生变化。表明微波联合作用对细胞免疫功能有正向调节作用。Tsuo-hiya[7]认为荷瘤体 IL-2的明显下降,主要原因是分泌 IL-2的 Th细胞数量低下和肿瘤诱导的 Ts细胞增多,致 Th/Ts比例下降。本结果显示,微波热疗后,Th/Ts比率升高。可以认为,微波联合作用也促使 IL-2的分泌增加。治疗后次日上述指标无变化,表明微波联合对肿瘤的即刻杀伤是依靠短时的热效应,它所产生的免疫增强效应则需要一个调节、反应的过程。这可能与微波热作用对免疫刺激的途径有关。目前的研究认为可能是微波热疗后造成大量的肿瘤细胞变性坏死[8]。① 其分解产物或坏死的残留组织释放某种物质形成抗原,刺激机体产生特异的抗肿瘤免疫效应。② 减弱了肿瘤的"远隔侵袭作用"和破坏了肿瘤细胞分泌的封闭抑制因子对免疫系统的抑制。③ 微波透热可以使肿瘤细胞表面抗原决定簇暴露或抗原性改变,利于抗体和补体与之结合,增强机体的免疫效应。治疗后一周的组织学检查发现,微波联合作用后的局部管壁有大量的淋巴细胞浸润,反映了微波热效应对免疫的刺激作用。这些激活的淋巴细胞及其释放的各种淋巴因子(IL-2 TNF等)对调整和激活机体的免疫系统具有重要意义。

免疫学研究认为,sIL-2R是由于某种因素导致的

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

mIL-2R的细胞外部分脱落而形成的,其作用是同mIL-2R竞争与 IL-2结合,促使活化的淋巴细胞恢复到休止状态,减弱 IL-2对靶细胞的作用,类似于封闭因子。肺癌患者血 sIL-2R明显高于正常人,微波联合治疗对 sIL-2R产生了抑制作用,从而提高了机体的免疫功能。目前研究认为,sIL-2R值不仅与血液、淋巴系统恶性病变密切相关,也与实体瘤有明显关系[9]。Chang等[10]对 111例胸水患者的血 sIL-2R进行测定,发现肺癌患者的 sIL-2R较正常对照组有显著升高。其他的实验研究也有相同的结果。据报道,肿瘤可抑制 IL-2分泌、IL-2R的表达以及 T淋巴细胞的增殖,而最先受到抑制的是 IL-2R,其次是 IL-2,且这种免疫抑制随着肿瘤的发展而增强。sIL-2R升高一方面是免疫抑制引起的,另一方面,某些恶性细胞本身能分泌 sIL-2R,使其升高[11]。微波联合治疗引起 sIL-2R的下降,可能是由于微波的杀伤作用减少了肿瘤细胞的数量,减弱了肿瘤的远隔侵袭效应,以及刺激了各种淋巴因子的分泌,使 mIL-2R得以充分表达。

综上所述,MTC(2450MHz)联合 MD(915MHz),可促进机体的细胞免疫功能,不仅可提高淋巴细胞的数量,促进 T淋巴细胞功能的改变,且可降低 sIL-2R的含量,减少其对免疫功能的抑制。

参考文献

1 Steeves R A. Hyperthermia in cancer therapy: where are we today and where are we going? Bull N Y Acad Med, 1992, 68(2): 341

2 Nakayama J, Urabe A, Toyofuku K. Suppression of murine melanoma growth with a combination of microwave hyperthermia and local injection of interleukin 2. Br J Dermatol, 1994, 130(6): 717

3 雷 宁,王桂兰,王 莉. sIL-2R释放与 T细胞活化的相关性研究.免疫学杂志,1994, 19(1): 20

4 胡永成.肿瘤局部热疗与免疫.国外医学:肿瘤学分册,1994, 21(4): 216

5 Taradi M. Augmentation of mouse natural killer cell activity by combined hyperthermia and streptococcal preparation OK-432 (picibanil) treatment. Int J Hyperthermia, 1991, 7(5): 653

6 刘本禄,宁竹之.微波对 TIL及其 IL-2R表达影响的实验研究.免疫学杂志,1996, 12(1): 35

7 Tsuchiya S, Imaizumi M, Minegishi M. Lack of interleukin-2 production in patient with OKT4+ T-cell deficiency. N Engl J Med, 1983, 308(2): 1294

8 钟 敏,宁竹之.微波热凝固对肿瘤杀伤及免疫效应的实验研究.中华理疗杂志,1997, 20(1): 16

9 陈宏伟,罗 伟.可溶性白细胞介素2受体与肿瘤的研究进展.国外医学:免疫学分册,1996, 19(3): 144

10 Chang S C, Hsu Y T, Chen Y C. Usefulness of soluble interleukin 2 receptor in differentiating tuberculous and carcinomatous pleural effusions. Arch Intern Med, 1994, 154(10): 1097

11 Burton J, Kay N E. Does IL-2 receptor expression and secretion in chronic B-cell leukemia have a role in down-regulation of the immune system? Leukemia, 1994, 8(1): 92

(收稿: 1998-05-13;修回: 1998-10-11)

(编辑 汪勤俭)

Changes of relative immune parameters in central type lung cancer after treatment with microwave tissue coagulation in combination with microwave diathermy

Lei Han, Sheng Hanfang, Zhang Weidong, Zhou Huming, Chen Daizhu (Department of Respiratory Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038)

Abstract Objective: To investigate the effects of treatment using microwave tissue coagulation (MTC) in combination with microwave diathermy (MD) on immune function. Methods: Before and after 21 cases of central type bronchogenic carcinoma were treated with MTC (2450 MHz) in combination with MD (915 MHz), the values of some immune parameters were determined and compared with those of the controls. Results: In the treated group, blood lymphocyte count, T cell transformation rate, T3 and T4 were increased while sIL-2R decreased to various degrees 1 week after the treatment. Conclusion: MTC in combination with MD can effectively improve the cell immune function of human body.

Key words microwave tissue coagulation; microwave diathermy; T lymphocyte subset; sIL-2R

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net