

肺癌患者免疫状况与手术的关系

肖永光, 王 博, 毛志福

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430071)

摘要:肺癌患者的免疫功能低, 外科手术治疗过程中免疫功能有所波动。除了创伤大小抑制免疫功能外, 手术切除范围对患者免疫功能亦产生影响, 且无论是根治性切除或者姑息性切除, 经过手术切除肿瘤后均可提高患者的免疫功能。手术创伤使得机体的免疫功能在术后早期遭到破坏, 而术后随着机体恢复, 使得免疫功能逐渐增强。同时, 围手术期输血和特殊药物均可影响患者的免疫功能。

关键词:肺癌; 手术; 免疫

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)03-0206-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B006

Relation Between Surgery and Immune Function in Patients with Lung Cancer

XIAO Yong-guang, WANG Bo, MAO Zhi-fu

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract: Lung cancer reduces the immune function of patients, and the immune function fluctuates during surgical treatment. In addition to the trauma size, the range of surgical excision can also affect the immune function of the patients, on the other hand it also can improve the immune function of the patient after radical resection or palliative resection. Surgical trauma destroys the immune function of the body in the early postoperative stage, but with the recovery of the body, the immune function is gradually enhanced. At the same time, perioperative blood transfusion and special drugs can affect the immune function of patients as well.

Subject words: lung cancer; surgery; immune function

随着分子免疫学的迅速发展, 人们已经逐渐认识到免疫功能在机体肿瘤中起着重要的作用。外科手术会对机体产生一定损伤, 免疫功能在围手术期呈现一定的起伏波动, 尤其对肺部肿瘤而言更为明显^[1,2]。

机体免疫功能包括细胞免疫和体液免疫, 其中外周血 T 淋巴细胞亚群是反映机体细胞免疫状态的主要指标。外周血 T 淋巴细胞主要包括 CD4 细胞和 CD8 细胞两者: CD4 为辅助免疫细胞亚群, 具有激活和增强细胞毒、T 细胞和 NK (natural killer cell, NK) 细胞的作用; CD8 为抑制性细胞亚群, 能抑制 NK 细胞的杀伤活性; 而 CD4+/CD8+ 比值可以作为衡量细胞免疫功能乃至判断预后的主要参考指标。

1 肺癌降低肿瘤患者免疫功能

众多研究显示, 肺癌患者细胞免疫功能明显低于健康人, 同时也提示这种免疫功能的低下主要与瘤体本身有关。肿瘤 TNM 分期早晚和淋巴结是否转移与术前患者免疫功能皆密切相关, 即肿瘤分期越晚、淋巴结转移越远, 患者的免疫功能越低下, 但病理类型与患者的免疫状态却无明显关系。肺癌患者的免疫功能低下是由于抑制性 T 细胞亚群激活而辅助性 T 细胞亚群受到抑制所引起的。肺癌患者体内可以产生肿瘤特异性的免疫抑制因子, 对机体免疫细胞产生广泛的抑制效应, 造成围手术期内患者的免疫功能显著性降低^[3]。同时, 由于肺部肿瘤的特殊性, 容易造成局部肺不张, 引起相应肺部细菌感染和炎症, 虽然在感染病灶可能造成局部免疫增强, 但对于整个机体而言, 免疫功能受到一定程度抑制, 同时

通信作者: 毛志福, 主任医师, 博士; 武汉大学人民医院胸外科, 湖北省武汉市武昌区解放路 238 号 (430071); E-mail: 527916943@qq.com
收稿日期: 2018-04-12; **修回日期:** 2018-08-23

由于炎症所并发败血症和脓毒血症,对机体的免疫功能产生毁灭性的打击^[4,5]。

2 外科手术治疗对患者免疫的影响

由于手术本身具有不可避免的创伤性,使其对肺癌患者的免疫功能产生双重作用:一方面手术可以切除肿瘤病灶,解除肿瘤源性的免疫抑制,改善患者免疫功能;另一方面手术创伤及其伴随的麻醉、药物、输血等因素可以使病人原有免疫功能损伤加重。

2.1 手术操作过程对免疫功能的影响

手术操作过程对患者免疫功能的影响主要包括两个方面:切口创面的大小和手术切除病变的范围。

2.1.1 切口创面大小对免疫功能的影响

传统治疗肺癌患者的手术方式是后外侧开胸手术,其主要特点是对胸背部肌肉群损伤严重,创面大、恢复慢,严重者可以明显影响患者呼吸功能,而全胸腔镜手术为现在微创手术治疗肺癌的代表,创面小恢复快,可以尽可能地保留患者的呼吸功能^[6,7]。通过比较微创患者和常规开胸患者术后 12h 和 72h 的炎症因子水平(体液免疫)和免疫细胞(细胞免疫)含量发现,虽然两种手术方式对患者各项炎症因子水平和免疫细胞含量均明显提高,但微创手术对于患者的细胞免疫有很好的保护作用,可明显减轻创伤对患者的免疫功能产生的抑制作用,具体表现为微创手术患者术后 CD4⁺T 和 NK 细胞含量明显高于常规开胸手术患者^[8]。而微创手术和常规开胸患者之间术后炎症因子水平并无明显差别,说明两种手术方式对体液免疫并无明显影响^[9,10]。

2.1.2 手术切除范围对免疫功能的影响

手术切除病变范围对患者的免疫功能亦产生影响。无论是根治性切除还是姑息性切除都能显著提高患者的免疫功能,即使姑息性切除肿瘤,患者术后免疫功能也优于不切除患者,这可能与肿瘤本身产生的细胞因子对机体的免疫抑制有关。对于胸外科手术而言,纵隔淋巴结清扫是手术不可避免的内容,但清扫本身造成局部淋巴管系统的破坏,将影响术后患者早期局部的细胞免疫^[11]。

2.2 围手术输血对免疫功能的影响

输血对肿瘤患者免疫功能的影响具有时效性,即输血初期可在一定程度上增强患者的免疫功能,

包括细胞免疫及体液免疫,则主要与血液制品内包含一定免疫因子有关^[12]。随着时间延长,输血次数的增加,无效输血发生率增高,达不到预期目的,反而机体的免疫功能随之下降,并出现感染、多脏器功能衰竭、肿瘤复发等不良后果,所以对于肿瘤患者应尽量减少不必要的输血,或寻找合适的替代疗法,从而减少恶性血液疾病治疗中输血造成的负面影响^[13]。

输血后对机体的体液免疫和细胞免疫均产生抑制,主要包括:①输血后 B 淋巴细胞总数减少,且淋巴细胞对抗原及有丝分裂原的免疫应答减少,血清 IgG、IgM、IgA 发生改变均有明显降低^[14];②同种异体血后患者的总 T 细胞、Th 细胞、Th/Ts 比值均较前下降,同时可降低脾脏细胞和 Th 细胞合成 IL-2 的能力,从而减低高度依赖 IL-2 介导的自然杀伤细胞(NK 细胞)的计数及活性^[15];③输血次数的增多可诱导产生相关的抑制细胞,并产生抗基因的抗体等,部分患者甚至发生血型改变^[16]。

2.3 其他影响免疫功能的因素

手术期间众多药物的使用也可在对患者的免疫功能产生抑制,包括传统的麻醉镇痛药例如吗啡、芬太尼,曲马多等都具有明显免疫的抑制作用,不但对细胞增殖和 NK 细胞活性以及单核细胞的功能产生抑制,而且影响白细胞介素 2 等免疫因子的产生^[17,18]。

3 手术后患者免疫功能的变化

肺癌患者术后的免疫状态呈现先降后升的变化趋势,即在术后早期由于手术创伤的影响,机体的免疫功能低下,而随着术后恢复,机体的免疫功能再次逐渐上升。虽然研究已明确显示肿瘤 TNM 分期和淋巴结转移程度与术前细胞和体液免疫功能都有密切的相关性,但却与术后无明显联系。而无论是根治性切除还是姑息性切除都能显著性提高患者的免疫功能,且肿瘤的姑息性切除优于不切除^[19,20]。

有资料表明,肺癌患者在术后早期 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和 NK 细胞总数和细胞活动度较术前更加低下,CD8⁺则反之升高。这与手术创伤本身、围手术期输血、麻醉性相关药物使用以及其他各种应激反应有关。至手术后 1~2 周,随着病人的恢复,机体的细胞免疫功能逐渐升高,基本可以恢复到术前水平^[21,22]。至术后 4 周时,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/

CD8⁺和NK细胞较术前显著性升高,而CD4⁺则显著性降低。这些免疫功能的提升是肿瘤负荷的解除、抑减肿瘤带来的免疫抑制和恢复机体的免疫功能的结果,也进一步证实了肺癌患者免疫功能低下是肿瘤源性的^[23,24]。

综上所述,肺部肿瘤的存在使机体的免疫功能受到较大的影响,而手术治疗本身对机体的损伤效应,使得本来就免疫功能低下的状况在手术后短时间内更加恶化,但随着机体逐渐康复,患者的免疫功能逐渐恢复,达到甚至超过术前水平,这与手术的去瘤化效果密切相关。

参考文献:

- [1] Fujita T. Interpreting postoperative CRP response and HLA-DR depression[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(2):e39.
- [2] Mancebo E, Clemente J, Sanchez J, et al. Longitudinal analysis of immune function in the first 3 years of life in thymectomized neonates during cardiac surgery [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 154(3):375-383.
- [3] Li YM, Hao YB, Wei D, et al. The influence of microsurgery on the immunologic function in the patient of lung cancer [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2014, 12(7):858-860. [李彦明, 郝雁冰, 魏东, 等. 微创手术对肺癌患者免疫功能的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2014, 12(7):858-860.]
- [4] Sayah DM, Looney MR, Toy P. Transfusion reactions: newer concepts on the pathophysiology, incidence, treatment, and prevention of transfusion-related acute lung injury [J]. *Crit Care Clin*, 2012, 28(3):363-372.
- [5] Long H, Yang H, Lin Y, et al. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in patients following esophageal cancer surgery: effect on inflammation and immune function [J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(1):71-75.
- [6] Tan JT, Zhong JH, Yang Y, et al. Comparison of postoperative immune function in patients with thoracic esophageal cancer after video-assisted thoracoscopic surgery or conventional open esophagectomy [J]. *Int J Surg*, 2016, 30:155-160.
- [7] Velásquez JF, Ramírez MF, Ai DI, et al. Impaired immune function in patients undergoing surgery for bone cancer [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(10):5461-5466.
- [8] Sun X, Zhao FY, Zhang LX, et al. The study between perioperation and postoperation about cellular immune function in the patient of lung cancer [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2003, 6(4):294-297. [张逊, 赵福元, 张连祥, 等. 肺癌患者手术前后细胞免疫功能的动态研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2003, 6(4):294-297.]
- [9] Liu C, Liu J, Zhang S. Laparoscopic versus conventional open surgery for immune function in patients with colorectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(11):1375-1385.
- [10] Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(2):216-221.
- [11] Cata JP, Bauer M, Sokari T, et al. Effects of surgery, general anesthesia, and perioperative epidural analgesia on the immune function of patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Anesth*, 2013, 25(4):255-262.
- [12] Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update [J]. *Blood Rev*, 2007, 21(6):327-348.
- [13] Zhang LP, Ye F. Influence of blood transfusion on immune function of patients with malignant hematologic disease [J]. *China Modern Medicine*, 2015, 7(19):234-237. [张莉萍, 叶芳. 输血对恶性恶性血液病患者免疫功能的影响[J]. *中国当代医药*, 2015, 7(19):234-237.]
- [14] Zhang GR, Li L. Influence of blood transfusion on immune function of old patients with malignant disease [J]. *Chinese Journal of Geriatric Care*, 2008, 9(1):17-18. [张桂荣, 李澜. 浅谈输血对老年恶性肿瘤患者细胞免疫功能的影响[J]. *中国老年保健医学*, 2008, 9(1):17-18.]
- [15] De Oliveira GS Jr, Schink JC, Buoy C, et al. The association between allogeneic perioperative blood transfusion on tumour recurrence and survival in patients with advanced ovarian cancer [J]. *Transfus Med*, 2012, 22(2):97-103.
- [16] Hod EA, Spitalnik SL. Stored red blood cell transfusions: iron, inflammation, immunity, and infection [J]. *Transfus Clin Biol*, 2012, 19(3):84-89.
- [17] Torrance HD, Pearce RM, O'Dwyer MJ. Does major surgery induce immune suppression and increase the risk of postoperative infection? [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016, 29(3):376-383.
- [18] Duff S, Connolly C, Buggy DJ. Adrenergic, inflammatory, and immune function in the setting of oncological surgery: their effects on cancer progression and the role of the anesthetic technique in their modulation [J]. *Int Anesthesiol Clin*, 2016, 54(4):48-57.
- [19] Shao L, Pang N, Yan P, et al. Control of body temperature and immune function in patients undergoing open surgery for gastric cancer [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18(3):289-296.
- [20] Ramirez MF, Ai D, Bauer M, et al. Innate immune function after breast, lung, and colorectal cancer surgery [J]. *J Surg Res*, 2015, 194(1):185-193.
- [21] Gu CY, Zhang J, Qian YN, et al. Effects of epidural anesthesia and postoperative epidural analgesia on immune function in esophageal carcinoma patients undergoing thoracic surgery [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(1):190-196.
- [22] Vollmer-Conna U, Bird KD, Yeo BW, et al. Psychological factors, immune function and recovery from major surgery [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2009, 21(4):169-178.
- [23] Sutherland AG, Cook A, Miller C, et al. Older patients are immunocompromised by cytokine depletion and loss of innate immune function after HIP fracture surgery [J]. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, 2015, 6(4):295-302.
- [24] Lu HB, Jia YP, Liang ZH, et al. Effect of continuous infusion of midazolam on immune function in pediatric patients after surgery [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3):10007-10014.