

新辅助化疗对非小细胞肺癌患者淋巴细胞免疫功能的影响及治疗

李洪胜¹, 王远东¹, 祈岩超¹, 雷光焰² (1. 广州医学院临床肿瘤中心, 广东 广州 510095; 2. 陕西省省肿瘤医院, 陕西 西安 710061)

摘要: **目的** 观察新辅助化疗或新辅助化疗联合康莱特治疗对非小细胞肺癌(NSCLC)患者淋巴细胞免疫功能的影响。 **方法** 54 例 NSCLC 初治患者按治疗方式分成 A 组(单纯新辅助化疗)28 例, B 组(新辅助化疗 + 康莱特治疗)26 例, 在治疗前后检测患者淋巴细胞免疫的变化。 **结果** A 组(单纯新辅助化疗): 治疗后 CD_3 、 CD_4 、 CD_8 、NK 细胞明显下降, 前、后对比均 $P < 0.05$; CD_4/CD_8 下降, 但 $P > 0.05$ 。 B 组(新辅助化疗 + 康莱特治疗): 治疗后 CD_3 、 CD_4 、 CD_8 、NK 细胞下降, CD_4/CD_8 上升, 但前、后对比均 $P > 0.05$ 。 **结论** 新辅助化疗使 NSCLC 患者淋巴细胞免疫功能明显下降, 联合康莱特治疗能使细胞免疫功能明

显改善。
关键词:非小细胞肺癌;新辅助化疗;细胞免疫功能;治疗

Effects of neoadjuvant chemotherapy on cell immunofunction in patients of NSCLC and therapy

LI Hong-sheng, WANG Yuan-dong, QU Yan-chao, LEI Guang-yuan(Guangzhou tumor hospital, Guangzhou 510095, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effects of neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant chemotherapy plus KLT on cell immunofunction in patients of NSCLC and therapy. **METHOD** 26 patients of NSCLC were rolled in A team, treated with neoadjuvant chemotherapy only; and 28 patients of NSCLC were rolled in A team, treated with neoadjuvant chemotherapy combined with KLT. The peripheral blood samples were evaluated with the flow cytometry for T-lymphocyte subsets and NK cell before and after neoadjuvant chemotherapy. **RESULTS** The level of CD₃、CD₄、CD₈、NK cell were significantly decreased compared with that before therapy in A team respectively($P < 0.05$), and the level of CD₄/CD₈ was decreased ($P > 0.05$); The level of CD₃、CD₄、CD₈、NK cell were decreased compared with that before therapy in B team respectively($P > 0.05$), and the level of CD₄/CD₈ was increased ($P > 0.05$). **CONCLUSION** The cell immunity was impaired considerably by neoadjuvant chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy combined with KLT can enhance the cell immunity considerably.

KEY WORDS: NSCLC; Neoadjuvant chemotherapy; Cell immunity; Therapy

新辅助化疗因具有降低肿瘤分期、提高可手术率、减少耐药细胞出现以及提供理想的体内药敏模型等优点,已成为可手术的局部晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的常规治疗手段之一。然而,它在杀灭肿瘤细胞的同时,亦可以抑制机体的免疫功能^[1],后者对后续手术中抗感染及手术恢复有关键性作用。我们通过对28例NSCLC患者单纯新辅助化疗前后及26例NSCLC患者新辅助化疗联合康莱特治疗前后T细胞亚群(CD₃、CD₄和CD₄/CD₈比值)和NK计数的变化,探讨新辅助化疗对NSCLC患者淋巴细胞免疫功能的影响及治疗。

1 病例选择

1.1 基本情况:全部病例均为我院2000年至2004年收治的IIIa期NSCLC病例,均有明确病理学诊断,以WHO的98、TNM分期标准分期,具体见表1。

1.2 入选条件

有病理学或细胞学诊断的局部晚期NSCLC;Karnofsky评分>60分;血常规、肝肾功能正常;治疗前一个月内未做过其它抗肿瘤治疗,近3个月内未用过免疫增强剂。

2 治疗方法

A组:单纯新辅助化疗。术前接受TP方案(紫杉醇135mg/m²,d1;顺铂80 mg/m²,分d₁~d₄)化疗2个疗程,末次化疗后3周患者血象恢复正常后接受肺癌根治术。B组:新辅助化疗+康莱特。新辅助化疗方案、方法同A组。另康莱特100ml/d,静脉滴入,d₆~d₂₀(每个化疗周期),共2个周期(6~8周)。

3 观察指标

表1 NSCLC 主要临床病理资料

分类		A 组	B 组
性别	男	18	17
	女	10	9
病理类型	腺癌	9	9
	鳞癌	14	12
	大细胞癌	3	3
	腺鳞癌	2	2
细胞分化	III	10	11
	II	15	14
	I	3	1
肿瘤大小	T ₁	3	2
	T ₂	7	7
	T ₃	18	17
	T ₄	3	1
淋巴结	N ₀	4	4
	N ₁	13	12
	N ₂	11	10
年龄(岁)	~50	4	5
	50~64	14	11
	65~	10	10

3.1 淋巴细胞免疫功能指标:第一程新辅助化疗开始及两程化疗结束后手术当天的清晨空腹抽取静脉血,检查T淋巴细胞亚群和NK细胞活性。试剂为Simultest IMK-Lymphocyte试剂盒,FACSCalibur流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司产)检测。

3.2 统计学处理采用spss 10.0统计软件行t检验,检验水准 $P = 0.05$ (双侧)。

4 结果

两个组治疗前后细胞免疫的变化及比较,见表2。

表 2 两组免疫功能新辅助化疗前后变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈	NK 细胞
A 组					
治疗前	50.13 ± 9.23	35.66 ± 7.94	24.66 ± 5.12	1.38 ± 0.65	36.23 ± 7.54
治疗后	42.22 ± 8.02	31.14 ± 7.03	21.79 ± 4.89	1.22 ± 0.54	32.01 ± 6.87
t 值	3.42	2.26	2.15	1.01	2.19
B 组					
治疗前	48.86 ± 9.08	34.15 ± 7.54	25.62 ± 4.67	1.32 ± 0.61	35.44 ± 7.33
治疗后	46.92 ± 8.69	32.75 ± 6.98	23.54 ± 4.77	1.44 ± 0.67	33.87 ± 6.98
t 值	0.79	0.69	1.59	0.68	0.79

注：A 组(单纯新辅助化疗)：治疗后 CD₃、CD₄、CD₈、NK 细胞明显下降，前、后对比均 $P < 0.05$ ；CD₄/CD₈ 下降，但 $P > 0.05$ 。B 组(新辅助化疗 + 康莱特治疗)：治疗后 CD₃、CD₄、CD₈、NK 细胞下降，CD₄/CD₈ 上升，但前、后对比均 $P > 0.05$ 。

5 讨论

有资料表明，中晚期恶性肿瘤患者免疫功能明显下降，T 细胞亚群分类异常，NK 细胞活性降低^[2,3]，新辅助化疗即手术前化疗，方案及副作用与普通化疗相同。它对 NSCLC 患者细胞免疫系统的影响已经有较多的文献报道，多数认为化疗可以抑制机体的免疫功能^[1,4]，导致机体细胞免疫功能严重降低，而后者对后续手术中抗感染及手术恢复有关键性作用。迅速恢复患者免疫功能，是新辅助化疗后的一个重要课题。T 淋巴细胞不仅是细胞免疫的效应细胞，而且在调节免疫应中起重要作用，其调节作用是由功能各异的亚群来完成，最重要的是 CD₄ 和 CD₈，两者分布失调会影响人体免疫系统内环境稳定，降低抗肿瘤的免疫效应；NK 细胞是机体免疫监视系统的主要组成部分，具有抗肿瘤、参与 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的调节及免疫调节作用。从本研究结果来看：A 组(单纯新辅助化疗)患者化疗后 CD₃、CD₄、CD₈、NK 细胞明显下降，且 $P < 0.05$ ，有统计学意义，CD₄/CD₈ 也有一定程度下降。表明机体呈现免疫抑制和免疫调节机能紊乱状态，新辅助化疗与普通全身化疗一样，在对肿瘤细胞杀伤的同时，对机体细胞免疫的各种功能细胞具有杀伤作用，因此，在对肺癌新辅助化疗的同时，提高患者免疫功能，是一个关键环节。

康莱特注射液(KLT)是应用现代科技手段从传统中药薏苡仁中提取有效抗肿瘤活性成分的一种注射液乳剂。其作用机制包括阻滞细胞周期于 G₂M，诱导肿瘤细胞凋亡以及改善机体免疫功能，是目前临床应用中较为理想的双相广谱抗肿瘤药物^[5]。药效学和临床应用研究结果都表明，KLT 对多种肿瘤均有显著的抑制作用和确切疗效。对 NSCLC 的治疗临床上目前主要单独或与化疗联合应用于晚期患者，我们

通过新辅助化疗与康莱特联合应用于局部晚期 NSCLC 患者，希望利用后者独特的抗癌机制提高化疗疗效的同时，改善机体由于肿瘤本身及新辅助化疗导致的低下的免疫功能。从本研究结果来看：治疗后 CD₃、CD₄、CD₈、NK 细胞虽然仍然比治疗前下降，但前、后对比均 $P > 0.05$ ，且 CD₄/CD₈ 上升，提示患者免疫功能有所恢复，与治疗前无显著性差异。使机体免疫内环境得到稳定，CD₄/CD₈ 升高，表明康莱特在免疫调节方面有一定调节作用。在促进新辅助化疗杀伤肿瘤细胞同时，又重建或增强机体免疫功能，对后续手术抗感染及手术恢复具有积极的意义。我们不应忽视，对肺癌新辅助化疗时，杀伤肿瘤细胞与保护机体免疫功能具有同等重要意义。

参考文献

[1] 姚反修,郑红,李宏云,等. 化疗对肺癌患者细胞免疫功能的影响. 中国肿瘤临床与康复,2001,8(2):54.

[2] 王红兵、赵利红. 恶性肿瘤患者外周血 T 细胞亚群、可溶性白介素-2 受体水平测定[J]. 中国肿瘤临床,1998;25:174.

[3] 孔灵菲、侯立新、刘德云等. 肺癌病人外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 活性和 IL-2 水平的研究[J]. 中国肿瘤临床与康复,1998;5(2):8.

[4] 王毅鑫,李莉,阮灿平,等. 抗肿瘤药物 MF 对大肠癌患者 T 细胞表型的影响. 癌症,1998,17(3):226.

[5] 杨学华,郁淋淋,王仙平,等. 康莱特注射液对肿瘤细胞周期的影响[A]. 李大鹏. 康莱特注射液临床专辑[C]. 杭州:浙江大学出版社,1997. 1-3.