

运用胸腔镜技术探索细支气管肺泡细胞癌 中医证型与 Th1/Th2 关系

马俊杰¹ 刘会平² 周春祥^{1,2}

摘要 目的 研究细支气管肺泡细胞癌(bronchioloalveolar carcinoma,BAC)中医证型与 1 型 T 细胞辅助细胞/2 型 T 细胞辅助细胞(Th1/Th2)的相关性。**方法** 60 例 BAC 患者按照中医辨证分为气阴两虚证组和气滞痰瘀证组,每组 30 例;同期收集肺部结节体检良性者 30 例设为对照组。运用胸腔镜技术检测 3 组肿瘤组织 γ 干扰素(INF- γ)、白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素 2(IL-2)及白细胞介素 5(IL-5)含量。**结果** Th1(INF- γ 、IL-2),对照组 > 气滞痰瘀证组 > 气阴两虚证组($P < 0.05$);Th2(IL-4、IL-5),气阴两虚证组 > 气滞痰瘀证组 > 对照组($P < 0.05$);Th1/Th2(INF- γ /IL-4,IL-2/IL-5),对照组 > 气滞痰瘀证组 > 气阴两虚证组($P < 0.05$)。**结论** BAC 患者肿瘤组织较良性结节体检者组织,Th1 功能低下,Th2 功能亢进;BAC 中医证型与 Th1/Th2 存在一定相关性,实证患者细胞免疫较强,Th1/Th2 左偏;虚证患者则偏向于体液免疫,Th1/Th2 右偏。

关键词 胸腔镜;中医证型;细支气管肺泡细胞癌;1 型 T 细胞辅助细胞/2 型 T 细胞辅助细胞

Research on the Relationship between Chinese Medical Syndrome Types and Th1/Th2 in Bronchioloalveolar Carcinoma by Thoracoscopic Technique MA Jun-jie¹, LIU Hui-ping², and ZHOU Chun-xiang^{1,2} 1 College of Basic Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210046), China; 2 Department of Thoracic Surgery, BenQ Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing (210021), China

ABSTRACT Objective To study the relationship between Chinese medical syndrome types of bronchioloalveolar carcinoma (BAC) and Th1/Th2. **Methods** Totally 60 BAC patients were syndrome typed as qi and yin deficiency syndrome (QYDS) and qi stagnation and phlegm-blood stasis syndrome (QSPSS), 30 cases in each group. Meanwhile, 30 subjects with benign pulmonary nodules were recruited as the control group. The contents of interferon- γ (INF- γ), interleukin 4 (IL-4), IL-2, and IL-5 were detected using thoracoscopic technique. **Results** As for Th1 (INF- γ and IL-2), it was ranked from high to low as the control group > the QSPSS group > the QYDS group ($P < 0.05$). As for Th2 (IL-4 and IL-5), it was ranked from high to low as the QYDS group > the QSPSS group > the control group ($P < 0.05$). As for Th1/Th2 (INF- γ /IL-4, IL-2/IL-5), it was ranked from high to low as the control group > the QSPSS group > the QYDS group ($P < 0.05$). **Conclusions** Compared with the tissue of benign nodules, Th1 function in tumor tissue of BAC patients was weaker and Th2 function stronger. Chinese medical syndrome types of BAC had correlation with Th1/Th2. Patients of excess syndrome had stronger immunity with Th1/Th2 shifting left, while those of deficiency syndrome were predispose to humoral immunity with Th1/Th2 shifting right.

KEYWORDS thoracoscope; Chinese medical syndrome type; bronchioloalveolar carcinoma; Th1/Th2

近年来,胸腔镜技术在肺癌中的运用逐渐被普及,

其微创的特点为中医望闻问切提供了新的手段,使辨证论治进入了微观辨证的时代,具有重要的参考价值^[1]。随着该技术的不断发展,其不仅可用于疾病的诊断治疗,同时亦可对患者的免疫功能进行检测,为疾病的预后判断提供线索。笔者运用胸腔镜技术研究 60 例细支气管肺泡细胞癌(bronchioloalveolar carcinoma,BAC)患者中医证型与免疫调节[1 型 T 细胞辅助细胞/2 型 T 细胞辅助细胞(Th1/Th2)]的相关

基金项目:2011 年国家临床重点专科建设项目;国家自然科学基金资助项目(No. 81273639)

作者单位:1. 南京中医药大学基础医学院(南京 210046);2. 南京医科大学附属明基医院胸腔外科(南京 210021)

通讯作者:马俊杰, Tel: 15850531120, E-mail: majunjie_2@sina.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2013. 08. 1069

性,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 BAC 诊断参考 2004 年 WHO 肺及胸膜肿瘤组织学分类修订方案^[2],并根据国际抗癌联盟(UICC)及美国癌症联合会(AJCC)专家组提出的诊断标准^[3]对其进行分期和病理学分型。

2 中医辨证标准 气阴两虚证、气滞痰瘀证辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]。

3 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合 BAC 诊断标准,按肿瘤国际分期标准(TNM)分期为ⅢA、ⅢB 期,形态分型为结节型;(2)中医辨证为气阴两虚证、气滞痰瘀证;(3)初次手术,尚未行化疗、放疗及分子靶向治疗;(4)年龄 18~75 岁;(5)体力状况(KPS)评分 ≥ 60 分,预计生存期 ≥ 6 个月;(6)签署知情同意书。排除标准:(1)术后发生远处转移,并得到病理或影像学(CT、MRI、ECT、PET-CT 等)证实;(2)合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病;(3)有先天性疾病或精神疾病患者;(4)妊娠、哺乳期妇女及过敏体质患者。

4 一般资料 收集 2009 年 1 月—2012 年 12 月就诊于南京医科大学附属明基医院胸外科的 60 例 BAC 患者。所有病例均通过 3 名主任医师复查取得一致病理诊断。根据中医辨证分为气阴两虚证组和气滞痰瘀证组,每组 30 例。气阴两虚证组男性 21 例,女性 9 例;年龄 25~66 岁,平均年龄(57.37 ± 13.26)岁;ⅢA 期 14 例,ⅢB 期 16 例;肿瘤直径 1.86~4.47 cm,平均肿瘤直径(3.12 ± 1.43)cm。气滞痰瘀证组男性 18 例,女性 12 例;年龄 24~65 岁,平均年龄(56.25 ± 15.23)岁;ⅢA 期 17 例,ⅢB 期 13 例;肿瘤直径 1.83~4.32 cm,平均肿瘤直径(2.96 ± 1.26)cm。两组患者上述临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。收集同期病理证实为肺部良性孤立性结节者 30 例为对照组,其中男性 24 例,女性 6 例;年龄 22~67 岁,平均年龄(53.43 ± 12.57)岁;结节直径 1.53~4.14 cm,平均结节直径(2.77 ± 1.38)cm。对照组与气阴两虚证组、气滞痰瘀证组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

5 胸腔镜肺癌组织或肺部良性结节组织活检术 采用 Storz 260 型胸腔镜(德国 STORZ 公司)及 Stryker 成像系统。麻醉成功后,标准侧卧位,腰桥抬高,使术侧的肋间隙相对扩大。常规消毒铺巾,术中单肺通气。于腋中线第 7 或 8 肋间做一 1.2 cm 小切口为观察孔,置入直径 10 mm 的 0°胸腔镜,探查胸腔并依据需活检的靶组织位置及毗邻关系,在胸腔镜引导下做其余操作孔。术中定位找出靶组织后,置入卵圆钳于病灶周围定出楔形切除范围,用直线切割缝合器将活检靶组织切除。切除的标本置入内镜标本袋后取出,送病理检查。

6 肺癌组织或肺部良性结节组织 γ 干扰素(INF- γ)、白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素 2(IL-2)、白细胞介素 5(IL-5)含量检测 将新鲜取的肺癌组织或良性结节组织用 PBS 洗 3 次,1 g 肿瘤组织或良性结节组织放入 1 mL PBS 中,并在小玻璃皿中匀浆,组织匀浆 1 200 r/min,1 min 离心后收集上清液备检查, -20°C 保存。ELISA 法检测 INF- γ 、IL-4、IL-2 及 IL-5 含量。试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司。

7 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 BAC 患者手术情况 气阴两虚证组手术时间(129.23 ± 37.38) min,术中出血量(102.75 ± 36.87) mL;气滞痰瘀证组手术时间(131.58 ± 42.38) min,术中出血量(116.56 ± 42.12) mL;两组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。手术中未出现漏气,仅 5 例出现术后肺部感染,其中气阴两虚证组 2 例,气滞痰瘀证组 3 例。

2 3 组患者 Th1/Th2 变化情况比较(表 1) Th1(INF- γ 、IL-2),对照组 $>$ 气滞痰瘀证组 $>$ 气阴两虚证组($P < 0.05$);Th2(IL-4、IL-5),气阴两虚证组 $>$ 气滞痰瘀证组 $>$ 对照组($P < 0.05$);Th1/Th2(INF- γ /IL-4, IL-2/IL-5),对照组 $>$ 气滞痰瘀证组 $>$ 气阴两虚证组($P < 0.05$)。

表 1 3 组组织中 INF- γ 、IL-4、INF- γ /IL-4、IL-2、IL-5 及 IL-2/IL-5 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	INF- γ (ng/L)	IL-4(ng/L)	INF- γ /IL-4	IL-2(ng/L)	IL-5(ng/L)	IL-2/IL-5
对照	30	25.35 $\pm$ 3.86	120.54 $\pm$ 16.32	0.21 $\pm$ 0.09	22.32 $\pm$ 5.97	43.37 $\pm$ 9.32	0.51 $\pm$ 0.14
气阴两虚证	30	10.46 $\pm$ 4.65 ^{*△}	149.88 $\pm$ 14.67 ^{*△}	0.07 $\pm$ 0.03 ^{*△}	11.12 $\pm$ 3.98 ^{*△}	71.34 $\pm$ 14.29 ^{*△}	0.16 $\pm$ 0.08 ^{*△}
气滞痰瘀证	30	17.14 $\pm$ 4.35 [*]	135.34 $\pm$ 15.29 [*]	0.13 $\pm$ 0.05 [*]	15.54 $\pm$ 5.62 [*]	57.14 $\pm$ 12.57 [*]	0.27 $\pm$ 0.11 [*]

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与气滞痰瘀证组比较,[△] $P < 0.05$

讨 论

BAC 为肺腺癌的一个亚型,以往发病率比较低,但近年有上升的趋势。该病症状无特征性,早期患者常无自觉症状或很轻微,多在健康体检时被偶然发现,但往往错过了最佳治疗时间,故早期发现、诊断及治疗对疾病预后判断的意义不言而喻。胸腔镜技术由于其微创、对病患机体损伤较轻的特点,已逐渐被广泛运用于 BAC 的诊疗中。另外,研究表明该技术对肿瘤患者的免疫功能检测及预后判断亦有重要价值^[5]。

中医对肺癌发病的认识众多,目前公认的认识主要围绕正气与癌毒之间的相互作用。正如《杂病源流犀烛》所言:“邪积胸中,阻塞气道,气不得通,为痰为血,皆邪正相搏,邪既胜,正不得制之,遂结成形而有块”。这与现代医学对肿瘤和机体免疫关系的认识有着相似之处。而证候作为病患整体状态的体现,与疾病内在病理变化有着密切的联系。已有研究表明,中医证型与机体的免疫调节存在一定相关性,这对肺癌的整体状态评估具有一定的意义^[6]。

鉴于此,本研究对 BAC 常见的中医证型进行总结归纳,围绕正、邪相关的两大主证(气阴两虚证、气滞痰瘀证),运用胸腔镜技术,对两大证型所对应的机体内在免疫调节的差异性进行研究,为中医证型提供微观证据。

正常情况下,Th1/Th2 细胞处于相对平衡的状态;当机体发生功能异常时,Th1/Th2 表达失衡,影响细胞因子的动态平衡。Th1/Th2 漂移相关的细胞因子参与 BAC 免疫及炎症反应的调节,导致疾病的发生、发展。其中 Th1 介导细胞免疫,主要分泌 INF- γ 、IL-2 等;Th2 介导体液免疫,主要分泌 IL-4、IL-5 等;Th1/Th2 的失衡在 BAC 免疫应答中起重要作用,主要表现为 Th1 功能低下,而 Th2 功能亢进^[7]。笔者前期在痰瘀型肿瘤的模型小鼠中也发现存在一定 Th1/Th2 漂移^[8],然这只是停留于动物模型阶段,尚缺乏各证型间的比较,对临床病例的直接研究亦尚未涉及。

本研究立足于 BAC 的 2 种常见中医证型,同期收集肺部结节体检良性者,从 Th1/Th2 的角度进行比较研究。结果示:BAC 患者肿瘤组织较良性结节体检者组织 Th1 功能低下,Th2 功能亢进,Th1/Th2 右偏($P < 0.05$),这与前期肿瘤 Th1/Th2 漂移血清学研究^[7]报道相符;本研究同时发现不同证型漂移程度亦

不尽相同:Th1(INF- γ 、IL-2),气滞痰瘀证组 > 气阴两虚证组;Th2(IL-4、IL-5),气阴两虚证组 > 气滞痰瘀证组;Th1/Th2,气滞痰瘀证组 > 气阴两虚证组。虚实证候之间的比较显示,BAC 实证患者细胞免疫较强,Th1/Th2 左偏;而虚证患者则偏向于体液免疫,Th1/Th2 右偏。现代医学研究发现,肿瘤免疫与细胞免疫关系更为密切^[9],本研究结果中实证患者细胞免疫功能强于虚证,这符合中医虚实正邪观。

综上所述,本研究通过观察 BAC 中医证型与发病中 Th1/Th2 变化规律的相关性,对 BAC 中医证型的内在机制做出了微观探讨,为该病的辨证论治及预后评估提供新的依据。

参 考 文 献

- [1] 李灿东,甘慧娟,林雪娟,等. 中医证研究的思路与方法探讨[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 142-145.
- [2] Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart[M]. Lyon: IARC Press, 2004: 26-67.
- [3] Stephen B, Carolyn C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216-224.
- [5] Ng CS, Wan IY, Yim APC. Impact of video-assisted thoracoscopic major lung resection on immune function[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2009, 17(4): 426-432.
- [6] 陈万灵, 欧阳学农, 余宗阳, 等. 中晚期非小细胞肺癌常见中医证型与血清前炎症因子水平相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6): 1718-1720.
- [7] Chechlińska M, Duma A, Swierkowska K, et al. Serum of lung cancer patients affect the release of Th1, Th2 and monocyte-derived cytokines, and the expression of IL-2Ralpha by normal, stimulated mononuclear cells[J]. Cell Mol Biol Lett, 2004, 9(1): 69-81.
- [8] 王梅, 刘红艳, 周春祥. 三物白散抗肿瘤免疫正相调节机制的实验研究[J]. 山西中医, 2006, 22(2): 50-52.
- [9] 陈海, 毛建平. 肿瘤免疫逃逸与 T 淋巴细胞关系的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2012, 32(10): 86-92.

(收稿: 2012-12-31 修回: 2013-03-15)