

全胸腔镜与后外侧开胸对肺癌患者免疫功能影响的对比研究*

蒲强, 马林, 梅建东, 朱云柯, 车国卫, 林一丹

伍仟, 王允, 寇瑛琰, 杨俊杰, 刘伦旭[△]

四川大学华西医院 胸外科(成都 610041)

【摘要】 目的 比较全胸腔镜与后外侧开胸手术对非小细胞肺癌患者的早期创伤指标及免疫功能的影响。**方法** 前瞻性连续收集 2008 年 7 月至 2009 年 7 月间于我科接受后外侧开胸(PLT 组)或胸腔镜(VATS 组)手术治疗的确诊或拟诊的临床早期非小细胞肺癌患者的临床资料,并采集血液标本。检查所有患者术前、术后 24 h、术后 72 h 外周血清中 C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、白细胞介素 6(IL-6)及白细胞介素 2 受体(IL-2R)的浓度。检测术前、术后 3 d 及术后 7 d 外周血淋巴细胞(L)计数及淋巴细胞中 CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)比例。对两组患者上述指标进行比较。**结果** 共纳入 103 例非小细胞肺癌患者,其中 VATS 组 51 例,PLT 组 52 例。VATS 组患者术中失血量少于 PLT 组($P=0.001$)。PLT 组患者术后 12 h 时 SAA 浓度高于 VATS 组($P=0.006$)。PLT 组患者术后 CD8⁺ T 比例较术前降低,差异有统计学意义($P<0.001$),但 VATS 组患者术后 CD8⁺ T 比例较术前减低幅度小,差异无统计学意义($P>0.05$)。PLT 组患者术后 7 d 时 CD8⁺ T 比例低于 VATS 组($P=0.015$)。**结论** 与常规后外侧开胸手术相比较,单向式胸腔镜肺癌切除术可以降低患者术后急性期反应,减轻对患者免疫功能的抑制。

【关键词】 肺癌 胸腔镜手术 急性期反应 细胞免疫 免疫抑制 细胞因子

Immune Functions of Patients Following Lobectomy for Lung Cancers: a Comparative Study Between Video-assisted Thoracoscopic Surgery and Posterolateral Thoracotomy PU Qiang, MA Lin, MEI Jian-dong, ZHU Yun-ke, CHE Guo-wei, LIN Yi-dan, WU Zhu, WANG Yun, KOU Ying-li, YANG Jun-jie, LIU Lun-xu[△]. Department of Thoracic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: lunxu_liu@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To compare acute inflammatory responses and immunosuppression to lobectomy in lung cancer patients with video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) and posterolateral thoracotomy (PLT). **Methods** A total of 103 patients who underwent either a VATS ($n=51$) or a PLT ($n=52$) lobectomy for early non-small cell lung cancers (NSCLC, stage I) were recruited for this study. Blood samples of the participants were taken pre-operatively and at 24 h and 72 h post-operatively for analyses of C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-2 receptors (IL-2R), and serum amyloid A (SAA). Blood samples taken pre-operatively and at 2 d and 7 d post operations were also analyzed for total lymphocytes, NK cells, CD4⁺ T, and CD8⁺ T. **Results** Patients in the VATS group lost significantly less blood than those in the PLT group ($P=0.001$). Patients in the PLT group had significantly higher serum SAA than those in the VATS group ($P=0.006$). Significant reduction of CD8⁺ T was found in the patients with PLT after operations ($P<0.01$). Patients in the PLT group had significantly lower at CD8⁺ T 7 d post operations than those in the VATS group ($P=0.015$). **Conclusion** VATS pulmonary lobectomy is associated with reduced acute inflammatory responses and immunosuppression compared with the PLT approach.

【Key words】 Lung neoplasm Video-assisted thoracoscopic surgery Acute response Cellular immunity Immunosuppression Cytokine

手术是对人体的特殊创伤方式。创伤后机体的免疫状态将发生变化,表现为免疫功能的抑制。对恶性肿瘤患者而言,创伤引起的免疫抑制可能增加肿瘤复发转移的机会^[1]。因此,以最小的手术创伤达到最佳的治疗效果是现代外科的共同目标。作为

胸外科手术微创化的代表,在术后早期,胸腔镜手术(VATS)具有术后疼痛轻、恢复快、对肺功能及术侧肩关节功能影响小等优势^[2-6]。从远期效果看,早期肺癌患者胸腔镜手术后的 5 年生存率及复发率均优于后外侧开胸手术患者^[7]。我们推测胸腔镜手术的早期及远期优势可能与胸腔镜手术的创伤轻,对患者免疫功能影响小相关。本研究将比较全胸腔镜与后外侧开胸手术对非小细胞肺癌患者的早期创伤

* 四川省科技厅基金(No. 2007SGY018)资助

[△] 通讯作者, E-mail: lunxu_liu@yahoo.com.cn

指标及免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 病例收集

前瞻性连续收集 2008 年 7 月至 2009 年 7 月间于我科接受后外侧开胸或胸腔镜手术治疗的确诊或拟诊的临床早期非小细胞肺癌。按纳入和排除标准决定是否纳入本研究,并根据手术入路分为两组,即后外侧开胸组(PLT 组)和胸腔镜组(VATS 组)。纳入标准:①年龄 <75 岁;②肿瘤直径 ≤ 5 cm;③胸部增强 CT 显示无明显纵隔、肺门淋巴结肿大(淋巴结最大径 <1 cm);④心肺肝肾等主要器官功能无开胸手术禁忌;⑤患者或家属知情同意加入本研究。排除标准:①术前明显阻塞性肺炎;②胸膜腔粘连超过 50%;③既往同侧胸腔手术史;④接受新辅助化疗;⑤肿瘤侵犯胸壁;⑥ VATS 组中转开胸手术;⑦患有自身免疫性疾病。

1.2 观察及收集指标

1.2.1 围手术期指标 性别、年龄、吸烟史、手术切除部位、手术时间、术中失血量、病理诊断、病理分期。

1.2.2 细胞因子检测 检测所有患者术前、术后 24 h、术后 72 h 外周血血清中 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A, SAA)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)及白细胞介素 2 受体(IL-2R)的浓度。IL-6 及 IL-2R 采用微粒体发光法测定(西门子 Immulite1000 仪器);CRP 采用速率散射比浊法测定(美国 Conlter 公司 IMMAGE 免疫分析仪);SAA 采用定时散射比浊法测定(西门子 BNII 分析仪)。

1.2.3 免疫细胞检测 检测所有患者术前、术后 3 d 及术后 7 d 外周血淋巴细胞(L)计数及淋巴细胞中 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)比例。外周血 L 计数采用 Sysmex 仪器检测;全血淋巴细胞中 CD8⁺T、CD4⁺T 及 NK 细胞比例采用流式细胞术(美国 BD 公司, FACSCanto 流式细胞仪)检测。

1.3 手术方法

手术在全麻双腔气管插管下进行,健侧卧位,健侧肺单肺通气。所有患者均行解剖性肺叶切除,系统纵隔淋巴结清扫。

1.3.1 PLT 组 经第 4 肋间(上叶或中叶)或第 5 肋间(下叶)后外侧开胸切口入路。切口长约 25~

35 cm。切断背阔肌及前锯肌,沿肋骨上缘切开肋间肌后,于竖脊肌外侧缘处剪断切口下缘肋骨,胸腔自撑撑开肋间约 10 cm~15 cm。肺叶切除按开胸肺叶切除方法完成。支气管采用 TX30G 闭合残端,肺动静脉采用丝线双重结扎,肺裂予直接缝合或 TLC75 闭合。

1.3.2 VATS 组 胸腔镜肺癌切除采用单向式全胸腔镜肺癌切除方法。腋中线第 7 肋间作约 1.5 cm 切口,置入胸腔镜作为观察孔。腋后线与肩胛下角线之间第 9 肋间作约 2.0 cm 切口,作为副操作孔。腋前线第 3 肋间(中叶或上叶)或第 4 肋间(下叶)作约 3 cm 切口,作为主操作孔。主操作孔置乳突拉钩将皮肤、皮下及肌肉组织牵开,方便器械出入,不撑开肋骨。肺叶切除按单向式肺叶切除理念,操作按由表及里、由浅入深的顺序,始终朝着同一方向推进,整个手术过程无需反复翻动肺叶。支气管、肺血管及肺裂的处理均采用腔镜直线切割缝合器完成。

1.4 统计学方法

数值变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验、组内比较采用配对 t 检验;分类变量以卡方检验、Fisher 确切概率法进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床、病理资料比较

根据纳入及排除标准,本研究最终纳入 103 例,其中 VATS 组 51 例,PLT 组 52 例。两组在性别、年龄及吸烟史上的差异均无统计学意义。两组间手术切除部位、病理类型、TNM 分期、手术时间差异均无统计学意义。VATS 组术中失血量明显少于 PLT 组($P = 0.001$),见表 1。

2.2 两组患者手术前、后血浆炎症因子的变化

两组患者术后 CRP、SAA、IL-6、IL-2R 浓度均较术前不同程度升高,与术前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。VATS 组与 PLT 组比较,术前及术后各时点 CRP、IL-6、IL-2R 浓度差异均无统计学意义。但 PLT 组患者术后 12 h 时 SAA 浓度明显高于 VATS 组($P = 0.006$),见表 2。

2.3 两组患者手术前、后全血中免疫细胞数的变化

由表 3 可见,两组患者术后淋巴细胞中 CD4⁺T、NK 比例均较术前不同程度降低,与术前比差异有统计学意义。PLT 组患者术后 CD8⁺T 比例较术前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.001$),但

VATS 组患者术后 CD8⁺ T 比例较术前减低幅度小,差异均无统计学意义($P=0.327, P=0.438$)。两组患者术后全血淋巴细胞计数结果显示,两组患者术后淋巴细胞均下降,差异均有统计学意义。VATS 组与 PLT 组比较,术前及术后各时点淋巴细胞中 CD4⁺ T、NK 比例及淋巴细胞的差异均无统计学意义。但 PLT 组患者术后 7 d 时 CD8⁺ T 比例低于 VATS 组($P=0.015$)。

表 1 VATS 组与 PLT 组患者一般情况比较

Table 1 Characteristics of participants			
	VATS	PLT	P
Cases (male/female)	51 (33/18)	52 (41/11)	0.111
Age (yr.)	60.4±9.2	57.7±9.6	0.143
Smoking history (cigarette • year)	282.9±433.2	347.4±423.3	0.447
Resected lobe (case)			0.978
RUL	14	14	
RML	4	3	
RLL	8	7	
LUL	11	12	
LLL	12	15	
RMLL	2	1	
Histological type (case)			0.242
Adenocarcinoma	33	26	
Squamous carcinoma	12	21	
Adenosquamous carcinoma	5	3	
Others *	1	2	
TNM stage (case)			0.500
I	35	34	
II	4	10	
III	12	8	
Operating time (min)	182.6±38.5	170.6±41.2	0.128
Blood loss (mL)	82.4±34.4	130.0±94.5	0.001

RUL: Right upper lobectomy; RML: Right middle lobectomy; RLL: Right lower lobectomy; LUL: Left upper lobectomy; LLL: Left lower lobectomy; RMLL: Right middle and lower lobectomy. * Including large cell carcinoma, small cell lung cancer and combined carcinoma

表 2 VATS 组与 PLT 组患者围术期炎症因子变化

Table 2 Perioperative changes of plasma cytokine in patients with VATS and PLT			
	VATS	PLT	P
CRP (mg/L)			
Pre-oper	10.57±25.25	11.78±19.54	0.786
Pos-oper 12 h	96.55±100.45 *	88.25±59.22 *	0.610
Pos-oper 72 h	91.72±60.06 *	118.56±96.55 *	0.093
SAA (mg/L)			
Pre-oper	32.45±100.69	18.96±36.72	0.372
Pos-oper 12 h	445.33±368.30 *	675.85±454.52 *	0.006
Pos-oper 72 h	574.65±492.17 *	663.83±440.60 *	0.335
IL-6 (pg/mL)			
Pre-oper	64.39±105.49	84.91±213.05	0.538
Pos-oper 12 h	156.75±249.95 *	164.67±159.80 *	0.848
Pos-oper 72 h	149.88±225.27 *	187.52±259.77 *	0.434
IL-2R (U/mL)			
Pre-oper	351.22±145.26	372.06±131.39	0.447
Pos-oper 12 h	426.16±157.05 *	479.12±170.43 *	0.104
Pos-oper 72 h	443.35±172.89 *	454.88±212.02 *	0.763

Pre-oper: Pre-operation; Pos-oper: Postoperation. * $P<0.05$, vs. preoperation in same group

表 3 VATS 组与 PLT 组患者围术期免疫细胞变化

Table 3 Perioperative changes of immunocyte in patients with VATS and PLT

	VATS	PLT	P
CD4 ⁺ T (%)			
Pre-oper	36.78±6.76	37.99±7.13	0.381
Pos-oper 3 d	34.81±7.75 *	33.39±6.81 *	0.328
Pos-oper 7 d	36.67±9.17	37.25±7.45	0.728
CD8 ⁺ T (%)			
Pre-oper	26.24±7.84	25.06±9.17	0.486
Pos-oper 3 d	25.60±8.49	23.11±8.65 *	0.143
Pos-oper 7 d	25.54±8.69	21.55±7.69 *	0.015
NK (%)			
Pre-oper	19.36±7.37	18.32±8.19	0.501
Pos-oper 3 d	17.31±7.04 *	15.61±9.19 *	0.295
Pos-oper 7 d	15.90±8.12 *	13.99±6.47 *	0.190
L (×10 ⁹ /L)			
Pre-oper	1.64±0.83	1.60±0.67	0.810
Pos-oper 3 d	1.02±0.44 *	1.03±0.50 *	0.903
Pos-oper 7 d	1.23±0.57 *	1.17±0.54 *	0.603

NK: Nutural killer; L: Lymphocyte; Pre-opera: Pre-operation; Pos-oper: Postoperation. * $P<0.05$, vs. Pre-oper in same group

3 讨论

手术是对人体特殊的创伤方式。创伤后机体产生急性期反应并发生免疫功能的改变,患者免疫功能受到不同程度的抑制。对肿瘤患者而言,全身的免疫状态与患者肿瘤的预后相关。手术的微创化是外科手术的发展方向之一。胸腔镜手术作为胸外科微创手术的代表,与常规后外侧开胸手术比较有以下直接优势^[8]:切口小,不完全切断胸壁大肌肉,不撑开肋骨,单向式肺叶切除术术中不需要反复翻动肺叶,对肺组织的挤压少^[9, 10]。多数研究结果显示^[2-6, 11]:胸腔镜手术后患者疼痛轻,恢复快,对术侧肩关节功能影响小,能保存更多肺功能,对术后的辅助治疗耐受性和依从性更好。这些与前述的胸腔镜手术的直接优势相关。

在胸腔镜手术后机体急性期反应及免疫功能改变方面也有一些报道。Yim 等^[12]比较了胸腔镜手术与常规开胸手术治疗 I 期肺癌的急性期反应。结果显示胸腔镜手术后患者血浆中细胞因子 IL-6、IL-8、IL-10 浓度均低于开胸手术。Craig 等^[13]比较了胸腔镜肺叶切除术及开胸肺叶切除术患者围术期血浆中 CRP、IL-6、P 选择素等细胞因子的变化,发现胸腔镜手术后患者血浆中 CRP、IL-6 的浓度低于开胸手术。本研究比较了胸腔镜手术和开胸手术患者围术期血浆 IL-2R、IL-6、CRP、SAA 的浓度变化,结果可以看出开胸手术组术后各时点上述各细胞因子的血浆浓度均高于胸腔镜组,其中术后 12 h 时开胸组患者血浆 SAA 浓度高于胸腔镜组($P<0.05$),说

明手术创伤后接受胸腔镜手术或开胸手术的患者均出现了不同程度的急性期反应,但胸腔镜手术患者的反应较轻。该结果与前述研究的结果基本一致。

Leavers 等^[14]比较了胸腔镜手术和开胸手术对患者淋巴细胞的抑制情况,结果显示胸腔镜手术对患者 CD4⁺T、NK 的抑制较开胸手术轻,且抑制时间短。Whitson 等^[15]比较了胸腔镜手术与开胸手术患者免疫细胞的细胞毒作用,结果显示胸腔镜手术对免疫细胞的细胞毒作用影响较小,能更好保护患者的细胞免疫功能。本研究显示患者术后 CD4⁺T、CD8⁺T、NK、L 均受到不同程度抑制,但在胸腔镜组,患者 CD8⁺T 在术后降低甚微,与术前比较差异无统计学意义;而在开胸手术组,患者 CD8⁺T 在术后持续降低,至术后 7 d 时仍未见恢复。因此我们认为胸腔镜手术对患者细胞免疫功能影响小且恢复快,尤其是细胞毒作用,这一结果与 Whitson 等^[15]的结果类似。

本研究结果显示,与常规后外侧开胸手术相比较,单向式胸腔镜肺癌切除术可以降低患者术后急性期反应,减轻对患者免疫功能的抑制。

当然,本研究也存在一些不足之处。首先,受各种条件限制,本研究未能采取随机分组的方法进行试验;其次,各指标的检查在术后只有 2 个时间点,这可能无法准确和完整地反应这些观察指标的变化趋势;再次,没有对纳入研究的病例进行随访,观察其远期疗效,也是本研究的缺陷之一。

参 考 文 献

- 1 Pollock RE, Lotzova E, Stanford SD. Surgical stress impairs natural killer cell programming of tumor for lysis in patients with sarcomas and other solid tumors. *Cancer*, 1992; 70(8): 2192-2202.
- 2 刘伦旭, 车国卫, 王 允等. 电视胸腔镜手术治疗肺良性疾病 128 例. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2008; 15(1): 29-31.
- 3 蒲 强, 刘伦旭, 车国卫等. 单向式全胸腔镜肺叶切除手术治疗肺良性疾病临床研究. *四川大学学报(医学版)*, 2010; 41(3): 548-550.
- 4 Li WW, Lee RL, Lee TW, *et al.* The impact of thoracic surgical access on early shoulder function: video-assisted thoracic surgery versus posterolateral thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003; 23(3): 390-396.
- 5 Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg*, 2008; 85(2): S719-S728.
- 6 Nagahiro I, Andou A, Aoe M, *et al.* Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: a comparison of VATS and conventional procedure. *Ann Thorac Surg*, 2001; 72(2): 362-365.
- 7 Yan TD, Black D, Bannon PG, *et al.* Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27(15): 2553-2562.
- 8 Yim AP, Landreneau RJ, Izzat MB, *et al.* Is video-assisted thoracoscopic lobectomy a unified approach? *Ann Thorac Surg*, 1998; 66(4): 1155-1158.
- 9 刘伦旭, 车国卫, 蒲 强等. 单向式全胸腔镜肺叶切除术. *中华胸心血管外科杂志*, 2008; 24(3): 156-158.
- 10 Liu L, Che G, Pu Q, *et al.* A new concept of endoscopic lung cancer resection: single-direction thoracoscopic lobectomy. *Surg Oncol*, 2010; 19(2): e71-e77.
- 11 Pu Q, Ma L, Mei J, *et al.* Video-assisted thoracoscopic surgery versus posterolateral thoracotomy lobectomy: a more patient-friendly approach on postoperative pain, pulmonary function and shoulder function. *Thoracic Cancer*, 2012. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1759-7714.2012.00153.x/pdf>.
- 12 Yim APC, Wan S, Lee TW, *et al.* VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg*, 2000; 70(1): 243-247.
- 13 Craig SR, Leaver HA, Yap PL, *et al.* Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001; 20(3): 455-463.
- 14 Leaver HA, Craig SR, Yap PL, *et al.* Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery. *Eur J Clin Invest*, 2000; 30(3): 230-238.
- 15 Whitson BA, D'Cunha J, Andrade RS, *et al.* Thoracoscopic versus thoracotomy approaches to lobectomy: differential impairment of cellular immunity. *Ann Thorac Surg*, 2008; 86(6): 1735-1744.

(2012-10-12 收稿, 2012-12-06 修回)

编辑 沈 进