

免疫角度比较全胸腔镜与常规开胸 在肺癌根治术中的不同

张继琛 杨泽山 娄 凯 阎李侠 陈 巍 郑森中

摘 要 **目的** 通过随机对照研究,比较电视辅助胸腔镜手术与传统开胸手术肺切除术治疗肺癌术前及术后细胞因子水平,从而对肿瘤研究提供一些新思路。**方法** 自 2009 年 12 月~2012 年 3 月,笔者医院全胸腔镜组 40 例,开胸组 40 例,比较两组相关临床指标;并分别于术前 1 天,术后 1、3、5 天测定血浆中 CD3、CD4、CD8、NK 细胞、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素(IL-2、4、6、10)的浓度并进行比较。**结果** 两组组间术前所有指标无明显差异。全胸腔镜组患者在手术时间、术中出血量、术后引流液量、术后拔管时间、下床活动时间、术后住院时间等方面较开胸组有明显优势。两组组间比较,术后第 1 天开胸组 CD3、CD4、CD8 均明显低于全胸腔镜组;而术后第 1 天 IL-6 相反。术后两组患者术前后两组患者 NK 细胞、TNF- α 、白介素-2、4 的血浆浓度均值不超过 4ng/L,差异无统计学意义。**结论** 无论是从术后临床表现的角度还是机体保护的角度来看,全胸腔镜在早期肺癌肺叶切除术中均具有明显的优越性。

关键词 电视胸腔镜手术 肺癌 细胞因子

Immune Perspective Comparison of Full Thoracoscopy and Conventional Thoracotomy in Lung Cancer Radical Surgery. Zhang Jichen, Yang Zeshan, Lou Kai, Yan Lixia, Chen Wei, Zheng Senzhong, Taizhou First People's Hospital, Zhejiang 318020, China

Abstract Objective To compare the video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lung cancer radical surgery with conventional thoracotomy by detecting the levels of cytokines before and after the operations with randomized study and to provide some new ideas in cancer research. **Methods** The clinical indicators of 40 patients in thoracotomy group and 40 patients in thoracoscopic group in our hospital from December 2009 to March 2012 were evaluated. The blood samples were taken from the patients' peripheral vein one day before surgery, 3 and 5 days after the surgery and the concentrations of plasma of lymphocytes CD3, CD4, CD8, NK cells, tumor necrosis factor (TNF- α), white interleukin (IL-2, 4, 6, 10) were determined and compared. **Results** There was no significant difference for all the indicators between the two groups. The patients in full thoracoscopic group were better in the operative time, intraoperative blood loss, postoperative drainage, postoperative time to extubation, ambulation time, postoperative hospital stay than thoracotomy group. The CD3, CD4, CD8 and IL-6 levels of one day before surgery group were significantly lower than full thoracoscopic group, and IL-6 level was on the contrary. The average concentrations of plasma of NK cell, TNF- α , IL-2, IL-4 in the two groups before and after operations were not higher than 4ng/L without statistical significance. **Conclusion** The full-thoracoscopic surgery was superior than conventional thoracic surgery in postoperative clinical manifestations and body protection point of view.

Key words Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS); Pulmonary carcinoma; Cytokines

以电视辅助胸腔镜手术(VATS)为代表的微创手术具有切口小、不切断肋骨、不使用肋骨牵开器、对呼吸肌功能及胸廓结构影响小、术后疼痛轻、并发症少、恢复快、住院时间短等优点,已被广泛应用于各种胸腔内良性疾病的诊断治疗以及胸部恶性疾病的诊断和姑息治疗。与传统开放手术相比 VATS 在一定程度上维持了机体内环境的稳定。手术创伤会引起机体生理和免疫功能的改变。其免疫功能改变主要表

现为术后免疫功能的抑制,免疫抑制易导致院内感染及肿瘤扩散,认识手术对机体免疫的影响极为重要。

资料与方法

1. 实验设计方案:(1)配对设计:用于全胸腔镜肺叶切除术组、开胸肺叶切除术组组内手术前后各指标的比较。(2)成组设计:用于全胸腔镜肺叶切除术组和开胸肺叶切除术组组间相同时间各指标的比较。

2. 病例入选标准与排除标准:(1)病例入选标准:①术前拟分期为I~IIb期肺占位,均经胸部增强CT、全腹B超、颅脑磁共振和全身骨扫描检查排除远处转移;②影像学示肿瘤直径<6cm;③无明显心、肺、肝、肾功能不全,能耐受单肺通气手术;④无广泛胸膜粘连,均行单肺叶切除术和系统淋巴结清扫术;⑤

作者单位:318020 浙江省台州市第一人民医院/温州医学院附属黄岩医院心胸外科

通讯作者:张继琛,电子信箱:zjc_1024@163.com

术后病理确认为Ⅰ~Ⅱb期肺癌,支气管残端阴性。(2)病例排除标准:①术前分期>Ⅱb期,术后病理为肺癌;②术前影像学检查肿瘤直径>6cm;③患有凝血功能异常等血液系统疾病;④患有急性炎症、发热、免疫系统疾病;⑤围术期使用了免疫抑制剂及其他干扰免疫反应药物;⑥围术期输注血制品。

3. 实验分组:2009年12月~2012年3月,台州市第一人民医院心胸外科临床诊断为Ⅰ期和Ⅱ期的肺癌患者83例,分为全胸腔镜组43例,开胸组40例,排除全胸腔镜组中因为胸膈广泛粘连而转为开胸的3例,实际纳入实验80例,两组在性别、年龄、手术侧、TNM分期的构成上差异无统计学意义($P < 0.05$)。采用单中心、双盲实验的随机分组如下:(1)全胸腔镜肺叶切除术组40例:男性24例,女性16例,年龄30~98岁,平均年龄64岁,病变位于右侧23例,左侧17例。肿瘤直径0.3~5.8cm。术中对病变所在的单个肺叶进行切除并进行系统淋巴结清扫。(2)开胸肺叶切除术组40例:男性25例,女性15例,年龄32~86岁,平均年龄59岁,病变位于右侧26例,左侧14例。肿瘤直径1.4~5.6cm。术中对病变所在的单个肺叶进行切除并进行系统淋巴结清扫。两组一般情况相似,在性别、年龄、手术侧、肿瘤直径、TNM分期、病理类型的构成上差异无统计学意义。

4. 实验方法:胸腔镜组患者在胸腔镜下行肺癌切除术和纵膈淋巴结清扫术,采用的仪器主要是Olympus胸腔镜系统OTV-S7,Olympus光源CLV-S40。手术在第6或第7肋间腋中线,切开长约1.5cm术口,置胸腔镜系统,全胸腔镜探查胸腔有无粘连,探查肿瘤的部位、大小、浸润范围、粘连情况、纵膈淋巴结肿大情况以及有无胸内转移灶。在接近病变处做一长约4~7cm的主操作切口,上叶手术在腋前线第4肋间,做一长约1.5cm的辅助操作切口,而中下叶手术的辅助操作切口一般选在腋前线第5肋间。胸腔镜器械用于胸内操作,按传统操作方法,分离肺血管和支气管,使用闭合器将肺血管和支气管钉合,以及清扫肺门和纵膈淋巴结。开胸组患者行开胸纵膈淋巴结清扫术,患者采用侧卧位,全身复合麻醉,双腔管气管内插管,行后外侧切口,切口长度约20~25cm,第5和第6肋间进胸(必要时,予以离断1~2根肋骨),应用直线切割缝合器或常规手术方法处理不全叶裂。分离肺血管,丝线结扎、缝扎或切断。支气管采用闭合器进行钉合,再行系统淋巴结清扫。

5. 观察指标及处理:(1)临床指标:①手术时间;②术中出血量;③术后拔管时间;④术后引流液量;⑤术后下床活动时间;⑥术后住院天数;⑦并发症发生率。(2)细胞免疫指标:血浆中CD3、CD4、CD8、CD4/CD8和NK细胞、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素(IL-2、4、6、10)的浓度。(3)样本采集:用EDTA抗凝管分别于术前1天,术后1、3、5天抽取两组患者外周静脉血3ml,3000r/min离心5min后血浆存储于-70℃冰箱中等待检测,使流式微球分析技术测定外周血淋巴细胞CD3、CD4、CD8、CD4/CD8和NK细胞、血浆中肿瘤坏死因子TNF- α 、白介素IL-2、4、6、10的浓度。

6. 统计学方法:使用软件SPSS 17.0,各组间差异用 χ^2 检验或独立样本 t 检验,两组间不同时间点细胞因子浓度差异采用重复测量数据的方差分析。对所有计量资料进行单样本 $K-S$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

开胸组40例肺癌患者均顺利完成手术,全胸腔镜组43例中3例中转开胸。两组组间术前所有指标无明显差异。

1. 全胸腔镜组基本情况:患者在手术时间、术中出血量、术后引流液量、术后拔管时间、下床活动时间、术后住院时间等方面较开胸组有明显优势($P < 0.05$,表1)。

表1 VTAS组于开胸组临床指标比较

项目	VTAS组 ($n=40$)	开胸组 ($n=40$)	P
手术时间(min)	123.6 $\pm$ 12.3	192.4 $\pm$ 20.3	0.475
术中出血量(ml)	134.4 $\pm$ 51.5	323.7 $\pm$ 92.4	0.013
术后引流量(ml)	1113.6 $\pm$ 345.3	1920.5 $\pm$ 812.2	0.004
术后拔管时间(天)	2.6 $\pm$ 1.4	3.5 $\pm$ 2.6	0.006
术后下床活动时间(天)	2.4 $\pm$ 0.7	4.3 $\pm$ 1.7	0.005
术后并发症	1.1(3.2%)	3.2(10.5%)	0.002
术后住院天数(天)	7.4 $\pm$ 2.9	13.4 $\pm$ 2.7	0.032

2. 全胸腔镜组:CD3、CD4及CD8术后1、3、5天均明显低于术前水平;IL-6术后1、3、5天高于开胸组,而IL-10术后1、3天高于开胸镜组,而第5天恢复术前水平(表2~表5)。

表2 VATS组于开胸组围术期外周血CD3的浓度

组别	术前	术后1天	术后3天	术后5天
全胸腔镜组	55.42 $\pm$ 6.75	49.31 $\pm$ 7.76	50.40 $\pm$ 6.77	51.32 $\pm$ 6.78
开胸组	55.13 $\pm$ 6.96	48.92 $\pm$ 7.70	59.92 $\pm$ 6.98	51.42 $\pm$ 7.09
t	0.053	0.344	2.442	-0.126
P	0.963	0.531	0.021	0.872

表3 VATS组于开胸组围术期外周血CD4的浓度

组别	术前	术后1天	术后3天	术后5天
全胸腔镜组	35.10 $\pm$ 3.35	30.31 $\pm$ 3.36	31.20 $\pm$ 3.47	33.30 $\pm$ 2.78
开胸组	34.83 $\pm$ 3.16	28.90 $\pm$ 4.70	31.92 $\pm$ 3.38	33.41 $\pm$ 2.09
t	0.351	2.344	0.422	0.026
P	0.523	0.03	0.51	0.990

表4 VATS组于开胸组围术期外周血CD8的浓度

组别	术前	术后1天	术后3天	术后5天
全胸腔镜组	27.40 $\pm$ 3.75	25.31 $\pm$ 4.72	25.48 $\pm$ 4.77	26.32 $\pm$ 4.78
开胸组	27.16 $\pm$ 3.96	22.92 $\pm$ 4.50	25.45 $\pm$ 4.95	26.12 $\pm$ 5.09
t	0.163	2.34	-0.442	0.326
P	0.764	0.032	0.621	0.770

表 5 VATS 组于开胸组围术期外周血 IL-6 的浓度

组别	术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 5 天
全胸腔镜组	8.42 ± 4.45	99.30 ± 67.76	70.40 ± 6.77	21.32 ± 16.70
开胸组	7.73 ± 3.91	98.02 ± 67.71	59.92 ± 6.98	21.02 ± 17.09
<i>t</i>	1.083	0.345	2.332	-0.326
<i>P</i>	0.293	0.631	0.420	0.774

表 6 VATS 组于开胸组围术期外周血 IL-10 的浓度

组别	术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 5 天
全胸腔镜组	5.72 ± 2.45	12.60 ± 7.70	7.44 ± 3.78	5.31 ± 2.71
开胸组	5.63 ± 2.91	17.02 ± 7.51	6.90 ± 3.97	6.12 ± 2.09
<i>t</i>	0.083	3.045	-0.332	1.326
<i>P</i>	0.891	0.031	0.620	0.774

3. 开胸组:CD3、CD4 及 CD8 术后 1、3、5 天与腔镜组相同均明显低于术前水平,而 IL-6 和 IL-10 术后 1、3、5 天均高于腔镜组。

4. 两组组间比较:术后第 1 天开胸组 CD3、CD4、CD8 及 IL-6 均明显低于全胸腔镜组;而术后第 1 天 IL-6 相反。

术后两组患者术前后两组患者 NK 细胞、TNF-α、IL-2、4 的血浆浓度均值不超过 4ng/L,差异无统计学意义。术后 1 天两组患者 IL-6 和 IL-10 均达峰值浓度,CD3、CD4 及 CD8 术后第 5 天接近术前水平,两组间差异无统计学意义,重复测量数据的方差分析显示两组间 4 个时间点 CD3、CD4、CD8、IL-6 和 IL-10 的浓度差异均无统计学意义。

讨 论

微创外科是现代外科的发展趋势之一,也是外科的治疗原则之一,在追求更佳疗效的同时尽最大可能去减少外科手术对患者造成的不良影响,尽量减轻对机体的损伤。细胞因子在诱导急性期炎症反应及免疫反应中起重要作用,能否通过微创入路手术减少细胞因子的释放,减轻术后急性期反应和免疫抑制是肿瘤外科治疗关注的焦点之一^[1]。手术创伤可引起机体产生急性期反应和免疫功能的改变,大的手术创伤可使急性期反应进展成为全身炎症反应综合征。患者机体免疫功能下降,在肿瘤患者中可能增加肿瘤复发转移的机会^[2,3]。细胞因子在诱导急性期炎症反应及免疫反应中扮演着关键的角色^[4,5]。由于不同手术的创伤会产生不同程度的细胞因子反应^[3,6]。因此能否通过微创入路手术减少细胞因子的释放,减轻术后急性期反应和免疫抑制是肿瘤外科治疗关心的问题。Yim^[7]和 Sugi 等^[8]研究发现,与常规后外侧切口开胸肺切除治疗临床早期肺癌相比,胸腔镜术后

患者的血浆或胸腔渗出液中 IL-6 和 IL-10 的浓度均明显较低,较好的保留了机体免疫功能。Craig^[9]、Leaver^[10]及 Ng^[11]除了发现 IL-6 术后较低外,还发现 CD4 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞 NK 和巨噬细胞的影响低于开胸组。对比开胸手术 VATS 对机体的非特异性免疫能力保护更好或者受到的影响更小,有益于预防术后感染性并发症的发生^[12]。Whitson^[13]前瞻性研究 VATS 和开胸肺叶切除术后,外周血单核细胞表型 CD3、CD4 和 CD8、细胞毒性及单核细胞基因表达,发现外周单核细胞表型和 T 细胞活化标记 VATS 组低于开胸组。因此认为 VATS 能减少术后细胞因子的释放,降低细胞毒性反应。Ito^[14]前瞻性研究报道大鼠模型 VATS 组和开胸手术组术后 12~24h CD3、CD4 和 CD8 皆有明显升高,且开胸手术出现的高峰值迟于胸腔镜组,说明开胸术后免疫抑制时间较长、影响较大。

目前大多数报道都是从临床表现的角度来体现胸腔镜的微创性。但是判断创伤效应是大是小,还应从微观的角度去衡量,这就牵涉到手术所致的免疫功能的内稳态变化。传统的开胸手术在术后短时间内会引起免疫抑制,导致免疫调节 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的缺陷。根据 T 淋巴细胞表面标志及分化抗原的不同,CD4 和 CD8 相应代表 Th 和 Ts 细胞,手术创伤可导致 Th、Ts 以及 Th/Ts 比值的变化,T 细胞比例的下降提示机体整个免疫功能的下降。

肿瘤的预后与细胞因子术后机体的急性期反应和免疫功能改变与肿瘤的关系是一个非常复杂的问题,细胞因子反应在肿瘤预后中的作用和意义尚不清楚,本研究胸腔镜手术与开胸肺切除术肺癌根治术术前术后血浆中细胞因子水平两组间的差异,从而支持胸腔镜肺癌治疗中具有极大优势。这对于肿瘤的预后是否产生影响有待进一步追踪随访研究。

参考文献

1 彭津平,邱一华.手术应激与免疫抑制[J].生理学进展,2006,37(1):31-35

2 Christou NV, Meakins JL. Phagocytic and bactericidal functions of polymorphonuclear neutrophils from anergic surgical patients[J]. Can J Surg, 1982,25(4):444-448

3 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[J]. Cancer, 1992,70(8):2192-2202

4 Vittimberga FJ. Laparoscopic surgery and the systemic immune response[J]. Ann Surg, 1998,227(3):326-334

5 Wan S, LeClerc LL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation[J]. Ann

- Thorac Surg, 1997, 63(1):269-276
- 6 Yamauchi H. Changes in immune-endocrine response after surgery [J]. Cytokine, 1998, 10(7):549-554
- 7 Yim AP. VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 70(1):243-247
- 8 Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy reduces cytokine production more than conventional open lobectomy [J]. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 48(3):161-165
- 9 Craig SR. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2001, 20(3):455-463
- 10 Leaver HA. Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery [J]. Eur J Clin Invest, 2000, 30(3):230-238
- 11 Ng CS. Thoracotomy is associated with significantly more profound suppression in lymphocytes and natural killer cells than video-assisted thoracic surgery following major lung resections for cancer [J]. J Invest Surg, 2005, 18(2):81-88
- 12 Demmy TL. Discharge independence with minimally invasive lobectomy [J]. Am J Surg, 2004, 188(6):698-702
- 13 Whitson BA. Thoracoscopic versus thoracotomy approaches to lobectomy: differential impairment of cellular immunity [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(6):1735-1744
- 14 Ito Y. Reduced perioperative immune response in video-assisted versus open surgery in a rat model [J]. Surg Today, 2009, 39(8):682-688
- (收稿日期:2012-04-17)
(修回日期:2012-06-18)

STIC 技术联合 SonoAVC、VOCAL 法和单平面 Simpson 法对中孕期正常胎儿左心室容积测量的研究

高凌云 赵雅萍 肖莉莉 何慧疗 张其敏 尹海辉 林桂凤

摘要 **目的** 利用四维时空关联成像技术(STIC)联合单平面 Simpson 法、虚拟器官计算机辅助分析(VOCAL)及超声自动容积测量技术(SonoAVC)测量中孕期正常胎儿左心室容积,分析3种测量方法的一致性和可靠性。**方法** 清晰显示胎儿四腔心切面后应用 STIC 技术以胎儿四腔心切面为初始平面动态采集心脏的全容积图像,存于硬盘中。分别采用单平面 Simpson 法、VOCAL 法及 SonoAVC 法测定 70 例 20⁺周~27⁺周正常单胎胎儿左心室容积,并计算出左心室每搏输出量(SV)。随机选出 20 例胎儿 1 周后进行重复测量,并由另 1 名测量者进行测量。以 Bland-Altman 图评估测量的一致性。以组内相关系数(ICC)评估 3 种方法的可靠性。**结果** 同一测量者使用 3 种方法测量正常中孕期胎儿左心室容积的结果无统计学差异($P>0.05$)。应用 Bland-Altman 分析 2 名观察者测量左心室每搏输出量的一致性, SonoAVC 法的系统偏倚及一致界限较单平面 Simpson 法和 VOCAL 法好(单平面 Simpson 法平均差值:-0.005ml, 95%可信区间:-0.098~0.088ml; VOCAL 法平均差值:-0.002ml, 95%可信区间:-0.106~0.103ml; SonoAVC 法平均差值:-0.004ml, 95%可信区间:-0.085~0.078ml)。同一观察者 3 种方法测量左心室每搏输出量的可靠性比较,其观察者内 ICC 值以 SonoAVC 法居高(单平面 Simpson 法 ICC:0.979, 95%可信区间:0.948~0.992; VOCAL 法 ICC:0.972, 95%可信区间:0.920~0.989; SonoAVC 法 ICC:0.982, 95%可信区间:0.954~0.993)。2 名观察者间 3 种方法测量重复性比较,其观察者间 ICC 值以 SonoAVC 法较高(单平面 Simpson 法 ICC:0.975, 95%可信区间:0.937~0.990; VOCAL 法 ICC:0.967, 95%可信区间:0.917~0.987; SonoAVC 法 ICC:0.981, 95%可信区间:0.951~0.992)。**结论** 使用 STIC 技术联合 3 种方法测量胎儿左心室容积,其一致性和可靠性均较高,不受测量者经验的限制,均能准确测量胎儿左心室容积,可成为胎儿心功能检查的首选方法。

关键词 时空关联成像 超声心动图 胎儿 心室容积

Analysis of Normal Fetal Left Ventricular Volume in the Second Trimester Using Spatiotemporal Image Correlation Modality with SonoAVC, VOCAL and Simpson Methods. Gao Lingyun, Zhao Yaping, Xiao Lili, He Huiliao, Zhang Qimin, Yin Haihui, Lin Guifeng. Department of Ultrasonography, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To compare the agreement and reliability of normal fetal left ventricular volumes in the second trimester obtained by spatial-temporal image correlation (STIC) acquisition with Simpson method, virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) and sonographic automatic volume calculation (SonoAVC), respectively. **Methods** As classical four-chamber view was obtained

作者单位:325000 温州医学院附属第二医院超声科

通讯作者:赵雅萍,主任医师,电子信箱:jane1953@sohu.com