

· 综 述 ·

电视胸腔镜与开胸手术对机体免疫功能影响研究进展*

陶绍霖 综述, 谭群友[△] 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所胸外科中心, 重庆 400042)

关键词: 胸腔镜; 开胸手术; 免疫功能

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.23.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)23-2369-03

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^[1], 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。以电视胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)为代表的微创手术具有切口小、损伤轻、术后疼痛轻、并发症少、恢复快、住院时间短等优点^[2-5], 广泛应用于胸心外科各类疾病。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, 本组就这方面的研究综述如下。

1 VATS 和开胸手术对非特异性免疫的影响

手术创伤为病原微生物入侵打开一道门户, 机体皮肤和黏膜系统、固有免疫细胞(吞噬细胞、杀伤细胞、树突状细胞等)迅速动员发挥清除、杀菌、拮抗、吞噬作用, 同时分泌大量细胞因子和炎症介质, 参与局部炎症反应及应激反应。单核-巨噬细胞吞噬杀灭病原微生物并通过抗原递呈及分泌多种细胞因子调节机体细胞免疫过程。自然杀伤(natural killer, NK)细胞是非特异性免疫反应的效应细胞, 其水平体现了机体非特异性免疫状态。手术创伤应激对 NK 细胞杀伤活性有抑制作用。多数研究认为, 胸部手术后免疫细胞数量上升及功能降低, 在开胸组更为明显。Leaver 等^[6]和 Craig 等^[7]研究发现, VATS 能降低机体 NK 细胞等的释放, 较好地保留了机体免疫功能。Ng 等^[8]对比 41 例周围性肺癌患者术后外周血中免疫细胞水平, 也证实了 VATS 对巨噬细胞、NK 细胞和 CD4⁺T 淋巴细胞的影响低于开胸组, 认为 VATS 引起的机体免疫反应较轻且恢复快。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^[9]。

2 VATS 和开胸手术对细胞免疫的影响

2.1 细胞因子和急性反应蛋白 外科手术和创伤使机体免疫细胞分泌大量细胞因子, 既可促进淋巴细胞的分化成熟, 增强其免疫功能, 又参与多种疾病的炎症反应和病理过程。按其炎症的关系, 可分为促炎症细胞因子[单核细胞为主产生的白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及淋巴细胞为主产生的白细胞介素 2(IL-2)、白细胞介素 6(IL-6)]和抗炎细胞因子[白细胞介素 10(IL-10)、白细胞介素 4(IL-4)、转化生长因子(TGF)等], 其中 IL-1、IL-6、TNF- α 被称为前炎症因子, 是启动抗炎反应的关键物质。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是由 IL-6 诱导肝细胞合成的一种急性期反应蛋白, 与手术损伤程度呈正相关, 是反应最敏感的急性期蛋白, 也是研究最多的反映急性期反应蛋白水平的可靠标志^[10]。急性期反应和促炎症因子持续升高, 可引起组织和器官的炎症损伤, 增加手术并发症发生率和死亡的危险。

Kantorová 等^[11]研究 38 例患者 VATS 前后血清细胞因子 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 及活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)水平发现, VATS 较少引起炎症细胞因子的释放, 且较术前 ROS 几乎没有改变。Yim 等^[12]随机对比 36 例 VATS 和开胸手术后细胞因子改变, IL-6、IL-8、IL-10 两组皆有升高, 但 VATS 升高水平低于开胸组, 且 IL-10 能在术后较早观察。Craig 等^[7]比较术后 1 周内 VATS 和传统开胸手术两组患者血浆中 CRP、IL-6、可溶性肿瘤坏死因子受体和 P-选择素的水平, 发现 VATS 组明显低于传统手术组。Nagahiro 等^[13]和 Franke 等^[14]研究发现, VATS 肺切除治疗早期非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC), 术后血浆或胸腔引流液中 IL-6 和 IL-10 的浓度均明显低于常规后外侧切口开胸组。Walker 等^[15]对早期肺癌患者行 VATS 和开胸手术, 监测血清中 IL-6、CRP 水平, 证实 VATS 手术可减少 IL-6、CRP 释放, 更好维持患者免疫功能的稳定。Frischia 等^[16]对比研究胸骨劈开和 VATS 双侧肺减容患者术前、术后血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平, 发现 VATS 术后 IL-6、IL-8 水平低于胸骨劈开组。王长利等^[17]报道 65 例早期 NSCLC 患者 VATS 与开胸手术的急性期反应, 发现 VATS 术后第 1 天血清 CRP、TNF- α 、IL-10 的含量均低于对照组, 认为血清中急性反应蛋白、炎症因子的出现也许比体温和白细胞改变更敏感, VATS 后患者急性期反应较低, 不易发生脏器功能损害, 对机体影响小。

相反, 部分学者却认为 VATS 降低手术后应激反应和细胞因子释放, 但与开胸手术比较对机体免疫功能的影响差异无统计学意义。Long 等^[18]观察开胸手术和 VATS 后细胞因子改变, 发现 IL-6、IL-10 均可早期在 VATS 组出现, 但相比开胸组这种改变没有统计学的差异。可能为 VATS 术中使用器械过多地牵拉肺组织和操作时的钝性分离增加细胞因子的释放所致。此外, 细胞因子释放与术后并发症的发生有关, Szczesny 等^[19]监测 27 例肺癌患者肺叶切除术后第 1 天 IL-6、IL-1ra 水平与并发症相关(IL-6: $r=0.47$, $P=0.02$; IL-1ra: $r=0.48$, $P=0.02$), 认为其水平可作为术后并发症的早期检测指标。Long 等^[18]认为, VATS 和开胸组患者细胞因子 IL-6 和 IL-10 浓度的异常变化曲线以及两者在并发症上的“预警”作用是否可作为术后患者恢复情况的参考, 尚待进一步研究。

2.2 T 淋巴细胞及其亚群 T 细胞(包括 Th、Ts 细胞)是特异性免疫系统的效应细胞, T 细胞水平反映机体特异性免疫情况。手术或创伤对 T 细胞免疫功能影响较大, 主要表现在两方面: (1) 血 T 细胞总数减少及其亚群比例失调; (2) T 细胞对有丝分裂原、抗原诱导的增殖反应能力降低。Craig 等^[7]研究

发现,VATS对 $CD4^+$ T淋巴细胞影响低于开胸组。Ng等^[8]随机将21例NSCLC患者分为VATS组和开胸组,发现术后1天开胸组外周总T细胞、T4细胞和淋巴细胞数量明显减少,VATS组无明显改变。Leaver等^[6]报道周围性肺癌患者VATS和开胸手术血液中淋巴细胞T($CD4$ 、 $CD8$ 、 $CD56$ 、 $CD16$)皆有不同程度的升高,但VATS组反应较小且很快恢复至正常水平。Whitson等^[20]前瞻性研究VATS和开胸肺叶切除术后,外周血单核细胞表型($CD3$ 、 $CD16/56$ 、 $CD4$ 、 $CD8$)、T细胞活化标记($CD25$ 、 $CD69$ 、HLA-DR)、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,但这种改变不能很好地用外周血单核细胞表型来解释,而外周血单核细胞基因表达改变可能从分子基础上解释免疫改变机制。Ito等^[21]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。

3 VATS和开胸手术对体液免疫的影响

B细胞受刺激后产生特异性免疫球蛋白,其表面分子能够识别B细胞周围环境中相应的抗原分子并与之结合,从而阻止了病原体与细胞结合。手术或创伤具有使特异性免疫球蛋白消耗过度和合成抑制的双重作用,其降低程度与创伤严重程度密切相关。Gitzelmann等^[22]进行了腹腔镜手术对机体体液免疫的研究,发现腹腔镜手术对机体免疫球蛋白的影响较开腹手术明显轻微。张建萍等^[23]检测腹腔镜子宫切除术与开腹手术前后免疫球蛋白的变化,结果发现腹腔镜术后对机体体液免疫无明显影响。很多其他的临床试验皆证明了微创手术后对机体体液免疫功能影响远小于传统手术,但目前针对VATS对体液免疫影响的研究尚未见报道。

4 VATS和开胸手术对机体抗肿瘤免疫应答的影响

手术应激可能影响肿瘤细胞的生长和转移,与手术创伤降低免疫功能有关。研究表明术前应用免疫调节物质,如中性粒细胞-巨噬集落刺激因子、IL-2、IL-12等可以减慢肿瘤生长速度。较轻的围手术期压力和较好的术后免疫功能可能减少肿瘤的播散和生长。随着肿瘤免疫学的迅速发展,人们已经了解到T细胞在机体肿瘤免疫中的重要作用。 $CD4^+$ T细胞能分泌IL-2和IFN- γ 并与NK细胞有显著协同作用。 $CD8^+$ 细胞的作用正好相反,可导致免疫应答的抑制。目前认为 $CD4^+$ / $CD8^+$ 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。 $CD4^+$ / $CD8^+$ 比值降低,破坏了细胞免疫的平衡,是肿瘤发病原因之一。VATS对患者术后机体免疫细胞、免疫分子影响较小,因此部分学者提出能否通过微创手术减轻术后急性期反应和免疫抑制,减少术后肿瘤的转移,从而提高患者的生存率^[24]。胰岛素样细胞生长因子(insulin-like cell growth factor-1,IGF-1)能够促进肿瘤增殖,降低肿瘤细胞的自然凋亡,而胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3,IGFBP-3)能对抗这一活性,Ng等^[25]研究52例接受VATS和开胸手术的NSCLC患者,发现血浆中IGFBP-3水平在VATS组术后第3天升高,但差异没有统计学意义,仍需进一步研究。

5 结 语

总之,VATS引起的应激反应轻,对免疫功能的影响小,有利于术后机体的恢复。研究VATS对机体免疫系统的影响及其机制,有助于指导其在感染及肿瘤性疾病的应用,进一步拓

宽其应用范围,改进手术技巧,减少术后并发症,最大程度地提高治疗效果。但是目前的研究仍存在以下问题:(1)研究尚停留在对比VATS和开胸手术后机体部分免疫细胞、细胞因子的差异上,缺乏前瞻性、多中心、临床随机对照实验研究和循证医学支持。(2)VATS对机体免疫功能保护上仍存争议,部分学者报道其对免疫功能影响相比开胸手术差异较小。(3)VATS对机体创伤程度和免疫改变监测指标,大多数研究集中在外周循环血中物质,但目前认为外周细胞因子释放水平不能很好地反映组织创伤程度;且免疫功能改变也不能很好地反映外周血清中炎症因子反应,可通过监测胸腔引流液、痰液、血清中特异性免疫细胞来进行研究。(4)目前针对VATS对肿瘤免疫影响的研究较少。(5)VATS引起术后免疫机制改变的分子生物学基础研究方面尚少。(6)能否寻找到VATS对免疫功能影响及其反应的有效指标,以便临床早期观察和预防并发症,提高肿瘤手术切除治愈率。

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] 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.
- [3] Petasen RH,Hansen HJ. Learning thoracoscopic lobectomy[J]. Eur J Cardiothorac Surg,2010,37(9):516-520.
- [4] Li JF,Yang F,Li Y,et al. Continuous 100 cases of completely thoracoscopic lobectomy for clinical analysis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2009,16(1):1-4.
- [5] 廖克龙,杨康,张伟,等.电视胸腔镜辅助肺切除术[J].重庆医学,2008,37(4):1671-8348.
- [6] Leaver HA,Craig SR,Yap PL,et al. Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery[J]. Eur J Clin Invest,2000,30(3):230-238.
- [7] Craig SR,Leaver HA,Yap PL,et al. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery [J]. Eur J Cardiothorac Surg,2001,20(3):455-463.
- [8] Ng CSH, Lee TW, Wan S, et al. 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]. Invest Surg,2005,18(2):81-88.
- [9] Demmy TL,Plante AT,Nwogu CE,et al. Discharge independence with minimally invasive lobectomy [J]. Am J Surg,2004,188(6):698-702.
- [10] Baumann H,Gauldie J. The acute phase response [J]. Immunol Today,1994,15(2):74-80.
- [11] Kantorová I, Svoboda P, Vrástýk J, et al. Changes in acid-base equilibrium, ventilation parameters and immunologic reactions in thoracoscopic operations [J]. Rozhl Chir,1999,78(7):326-331.
- [12] Yim APC, Wan S, Lee TW, et al. VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional

surgery [J]. Ann Thorac Surg,2000,70(1):243-247.

[13] 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 [J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(2): 362-365.

[14] Frankea A, Lantea W, Fackeldeyd V, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures; is what we see what we know [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 28(4): 569-575.

[15] Walker WS, Leaver HA. Immunologic and stress responses following video-assisted thoracic surgery and open pulmonary lobectomy in early stage lung cancer [J]. Thorac Surg Clin, 2007, 17(2): 241-249.

[16] Friscia ME, Zhu J, Kolff JW, et al. Cytokine response is lower after lung volume reduction through bilateral thoracoscopy versus sternotomy [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 83(1): 252-256.

[17] 王长利, 张真发, 王劲, 等. 早期非小细胞肺癌胸腔镜与小切口根治性切除的急性期反应比较 [J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(2): 66-70.

[18] Long H, Lin ZC, Situ DR, et al. Cytokine responses after lobectomy: a prospective randomized comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and minimal incision thoracotomy [J]. Ai Zheng, 2007, 26(9): 991-995.

[19] Szczesny TJ, Slotwinski R, Stankiewicz A, et al. Interleukin 6 and interleukin 1 receptor antagonist as early markers of complications after lung cancer surgery [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 31(4): 719-724.

[20] Whitson BA, D'Cunha J, Andrade RS, et al. Thoracoscopic versus thoracotomy approaches to lobectomy: differential impairment of cellular immunity [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(6): 1735-1744.

[21] Ito Y, Oda M, Tsunazuka Y, et al. Reduced perioperative immune response in video-assisted versus open surgery in a rat model [J]. Surg Today, 2009, 39(8): 682-688.

[22] Gitzelmann CA, Mendoza-Sagaon M, Talamini MA, et al. Cell-mediated immune response is better preserved by laparoscopy than laparotomy [J]. Surgery, 2000, 127(1): 65-71.

[23] 张建萍, 卢丹, 王维, 等. 腹腔镜与开腹子宫切除术对机体免疫功能影响的比较研究 [J]. 实用妇产科杂志, 2002, 18(2): 88-90.

[24] Walker WS, Codispoti M, Soon SY, et al. Long-term outcomes following VATC lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma [J]. Eur J Cardio-Thorac Surg, 2003, 23(3): 397-402.

[25] Ng CS, Wan S, Hui CW, et al. Video-assisted thoracic surgery for early stage lung cancer can short term immunological advantages improve long term survival [J]? Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 12(5): 308-312.

· 综 述 ·

(收稿日期:2010-09-25 修回日期:2011-03-22)

仿真体模研制及在胸部 CT 应用的进展*

赵 峰 综述, 曾勇明[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

关键词: 体层摄影术, X 线计算机; 辐射剂量; 仿真体模; 胸部
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.23.035 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-8348(2011)23-2371-03

仿真体模 (anthropomorphic phantom) 是根据人体参数, 与人体组织具有相同或相近散射和吸收系数相似的所谓“组织等效材料 (tissue equivalent materials)”制成的具有骨骼、肌肉、脏器的人体模型。它具有外部形态相似性、组织辐射等效性、内部结构仿真性、辐射剂量可测试性 4 大特点。目前它已成为国内外放射防护、诊断、治疗、教学和辐射标准研究中作为“人体替身”和物质能量、信息传递的“稳定受体”, 进行剂量可视化、量化“模拟的工具”而广为应用^[1]。现就仿真胸部体模研制及其在 CT 应用方面的新进展作一综述。

1 仿真体模国内外研制的进展

1.1 国外仿真体模研制的进展 体模发展可以追溯到 20 世纪初, 1906 年奥地利放射物理学家 Kienbock 将水作为肌肉的替代物, 用石蜡作为软组织的替代物研究射线对人体组织的作用。1949 年 Jones 等在石蜡中掺入了氧化镁和二氧化钛等高原子的无机添加材料并开始应用于制作简单的仿真辐照体模及辐射剂量测量中。1956 年有学者首次把合成高分子材料引入组织辐射等效材料的研究中, 选用聚乙烯为原料合成了世界上第一具聚乙烯仿真辐照体模。1961 年 Stacey 等用橡胶作为组织辐射等效材料, 制成 Temes 体模进行放射剂量测定。20 世纪 60 年代中期, 美国的 Alderson 实验室推出了改进型橡胶仿真辐照体模, 同时开始了仿真辐照体模放射诊断、治疗、教育、研究系列体模的开发, 成立了最早对外销售仿真辐照体模及组织辐射等效材料的公司, 该公司的主要产品是 RANDO 仿真辐照体模, 它含有真人骨骼、体腔和拟人肺。1984 年美国 Lawrence Livermore 胸肺体模已有剂量测定、疾病模拟, 检测机器和人员训练等 10 种功能。1985 年 Wielopolski 等向聚丙烯酰胺中加入添加剂使得该材料的元素组成、比重、电子密度和形态上都与模拟组织更加相似, 由于聚丙烯酰胺是一种可加工成各种复杂形状、并且易于制得、均一密度的材料, 所以其在用于制造形状复杂的人体器官等效材料方面具有一定的优势。

* 基金项目: 重庆市卫生局科研基金资助项目 (08-2-29)。 [△] 通讯作者, Tel: 13608338488; E-mail: zeng-ym@vip.sina.com。