

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.16.018

文章编号: 1005-8982(2017)16-0082-04

## 放射治疗对肺癌患者细胞免疫功能的影响

周洪顺<sup>1</sup>, 王庆<sup>2</sup>

(山东省胸科医院, 1. 结核内科五病房, 2. 结核内科二病房 山东 济南 250013)

**摘要:目的** 探讨放射治疗(放疗)对非小细胞肺癌(NSCLC)患者细胞免疫功能的影响。**方法** 对比分析 48 例接受三维适形放疗的 NSCLC 患者放疗前以及放疗第 2、4、6 周及放疗后 2 周血液中淋巴细胞、白细胞、中性粒细胞水平的变化情况, 计算不同时期淋巴细胞、白细胞、中性粒细胞水平低于正常范围的百分率。**结果** 48 例肺癌患者的临床有效率为 72.92%; 接受放疗的大部分肺癌患者白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞数目与放疗前相比出现下降; 放疗结束后 2 周白细胞、粒细胞可恢复正常水平, 但部分患者淋巴细胞仍未能升至正常范围。**结论** 三维适形放疗会对非小细胞肺癌患者免疫功能造成一定的损害, 经过升白细胞治疗可提高白细胞、中性粒细胞水平, 但对淋巴细胞无明显作用。放疗后肺癌患者淋巴细胞水平低下的现象值得进一步深入研究。

**关键词:** 放射治疗; 肺癌; 细胞免疫

**中图分类号:** R734.2

**文献标识码:** A

## Effect of radiotherapy on cellular immune function in patients with lung cancer

Hong-shun Zhou<sup>1</sup>, Qing Wang<sup>2</sup>

(1. The Fifth Ward, 2. The Second Ward, Department of Tuberculosis, Shandong Provincial Chest Hospital, Jinan, Shandong 250013, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of radiotherapy on cellular immune function in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** In this study, 48 NSCLC patients accepted three-dimensional conformal radiotherapy. The peripheral white blood cell, lymphocyte and neutrophil levels were measured before radiotherapy, in the 2nd, 4th and 6th week during radiotherapy and 2 weeks after radiotherapy. The percentages of white blood cells, lymphocytes and neutrophils below normal range in different periods were calculated. **Results** The clinical efficiency of the 48 NSCLC patients was 72.92%. In the majority of the patients, the number of lymphocytes, leukocytes and neutrophils reduced after radiotherapy; the number of white blood cells and granulocytes could recover to the normal level 2 weeks after radiotherapy, but the number of lymphocytes failed to rise to the normal range in part of the patients. **Conclusions** Three dimensional conformal radiotherapy will cause certain damage to the immune function of the patients with non-small cell lung cancer. Leukocyte-elevating drugs can raise the number of white blood cells and neutrophils, but has no significant effect on the lymphocytes. The low lymphocyte level of the patients with lung cancer after radiotherapy is worth to be further studied.

**Keywords:** radiation therapy; lung cancer; cellular immunity

放射治疗(放疗)是目前临床上治疗肿瘤的常用方法, 在杀灭癌细胞的同时也会对人体免疫细胞造成一定的损害, 导致机体免疫能力下降。当机体免疫

系统失调时, 则可诱发多种并发症, 不利于患者的预后<sup>[1-2]</sup>。本研究通过对行放疗的肺癌患者进行研究, 探讨患者放疗前后外周血免疫相关细胞数量的变

收稿日期: 2017-01-08

[通信作者] 王庆, Email: 154582786@qq.com

化, 以期为临床行放疗肺癌患者提供更多的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取山东省胸科医院于 2011 年 1 月 -2012 年 12 月收治的 48 例非小细胞肺癌患者为研究对象。其中男性 30 例, 女性 18 例; 年龄为 42 ~ 78 岁, 平均年龄为 (65.8 ± 3.9) 岁; 根据 2009 年 UICC 临床分期, 其中 III 期 27 例, IV 期 21 例。纳入标准: 患者均经病理组织学证实为非小细胞肺癌; 患者完成全程单纯根治性三维适形放疗; 患者均签署放疗知情同意书。排除标准: 既往放化疗史者; 放疗期间应用其他抑制免疫功能药物者; 入院 3 个月前应用过免疫调节剂者; 放疗期间合并细菌感染者。

### 1.2 方法

**1.2.1 放疗方法** 入选患者均采取三维适形放疗, 在模拟定位机上采用真空垫体模固定患者, 确定放疗的区域, 并做好标记, 采用螺旋 CT 对患者进行定位扫描, 厚层设置为 5 mm, 随后在三维治疗系统中确定靶区, 制定相应的放疗计划, 设置 3 ~ 5 个中心照射野, 同时对放疗剂量进行优化, 满足 90% 的等剂量曲线包括 90% 的临床靶体积 (clinical target volume, CTV) 要求。采用 6MV X 线对患者进行照射, 每次剂量为 2 Gy, 每周 5 次<sup>[2]</sup>, 放疗总剂量 66 ~ 70 Gy。

**1.2.2 升白细胞治疗** 患者在放疗后每周复查血常规, 当白细胞  $<3.0 \times 10^9$  个/L 时给予重组人粒巨细胞集落刺激因子 (rhGM-CSF)。用药方法: rhGM-CSF 200 μg, 皮下注射, 平均用药 3 ~ 5 次, 在每次升白细胞治疗后通过对患者的血常规进行复查, 对白细胞、中性粒细胞和淋巴细胞检测发现升白细胞治疗后不影响对白细胞、中性粒细胞和淋巴细胞数目的统计。

### 1.3 免疫细胞数量检测和疗效评价

对入选患者分别于放疗前、放疗第 2、4、6 周、放疗后 2 周空腹抽取患者静脉血液 2 ml, 采用全自动生化分析仪测定两组患者淋巴细胞、白细胞、中性粒细胞水平。患者治疗后 1 个月行肺部 CT 检查, 近期疗效参照 WHO 疗效的评定标准<sup>[2]</sup>, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、无变化 (NC)、进展 (PD), CR 与 PR 之和为治疗总有效率 (RR)。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析, 计量

资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间多个时间点的比较, 采用重复测量设计的方差分析, 组间比较采用配对 *t* 检验; 计数资料采用率或构成比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  分割法检验, 等级资料的相关性分析采用秩和检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义, 两两比较时对检验水准进行相应的校正。

## 2 结果

### 2.1 疗效评价

48 例肺癌患者中, CR+PR: 35 例 (72.92%), NC: 10 例 (20.83%), PD: 3 例 (6.25%); 临床有效率为 72.92%。

### 2.2 放疗前后肺癌患者细胞免疫水平分析

大部分肺癌患者白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞数目与放疗前相比下降。放疗后 2、4、6 周出现 3 种细胞数量下降的患者人数逐渐增多, 不同时期比较, 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 在放疗结束后 2 周白细胞、中性粒细胞与放疗期间相比, 呈现上升趋势, 与放疗前相比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但部分患者放疗后淋巴细胞未能升至正常范围, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 放疗剂量体积与细胞免疫水平分析

大部分肺癌患者白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞数目与放疗剂量体积间比较差异有统计学意义。采用 6MV X 线对患者进行照射, 每次剂量为 2 Gy, 每周 5 次, 放疗总剂量 66 ~ 70 Gy, 设定患者剂量体积为高中低 3 个区间, 分别是:  $<20$  Gy、20 ~ 35 Gy、35 ~ 50 Gy, 对各放疗剂量体积下患者的细胞免疫水平进行比较分析。随着剂量体积的增加, 患者 3 种细胞数量下降的患者人数逐渐增多, 不同时期比较, 差异具有统计学意义,  $P < 0.05$ , 见表 2。

### 2.4 患者性别与细胞免疫水平分析

肺癌患者白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞在不同

表 1 肺癌患者放疗前后细胞免疫水平分析 例 (%)

放疗时间	淋巴细胞低下	白细胞低下	中性粒细胞低下
治疗前	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
放疗第 2 周	5(16.67) <sup>1)</sup>	7(23.33) <sup>1)</sup>	7(23.33) <sup>1)</sup>
放疗第 4 周	12(40.00) <sup>1)</sup>	15(50.00) <sup>1)2)</sup>	13(43.33) <sup>1)2)</sup>
放疗第 6 周	23(76.67) <sup>1)2)</sup>	29(96.67) <sup>1)2)</sup>	28(93.33) <sup>1)2)</sup>
放疗完成后 2 周	12(40.00)	3(10.00)	2(6.67)
$\chi^2$ 值	14.837	26.482	25.463
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与治疗前比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与放疗第 2 周比较,  $P < 0.05$

性别患者间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),即患者的性别对细胞免疫水平没有影响,放疗时间为放疗第 4 周,放疗剂量体积为 35 Gy,见表 3。

## 2.5 患者年龄与细胞免疫水平分析

肺癌患者白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞在不同年龄患者间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),放疗时间为放疗第 4 周,放疗剂量体积为 35 Gy,见表 4。

## 2.6 患者 KPS 评分与细胞免疫水平分析

肿瘤患者 KPS 评分越高,患者的癌症治疗效果和生活质量也越高。患者的 KPS 评分与肺癌患者白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞水平间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),即 KPS 评分越高患者的细胞免疫水平越高,放疗时间为放疗第 4 周,放疗剂量体积为 35 Gy,见表 5。

表 2 肺癌患者放疗剂量体积与细胞免疫水平比较 例(%)

剂量体积	淋巴细胞低下	白细胞低下	中性粒细胞低下
治疗前	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
剂量体积 <20Gy	6(20.00) <sup>1)</sup>	4(13.33)	5(16.67)
剂量体积 20 ~ 35 Gy	11(36.67) <sup>1)</sup>	13(43.33) <sup>1)2)</sup>	12(40.00) <sup>1)</sup>
剂量体积 36 ~ 50 Gy	25(83.33)	29(96.67) <sup>1)3)</sup>	27(90.00) <sup>1)3)</sup>
$\chi^2$ 值	19.563	30.729	24.807
P 值	0.000	0.000	0.000

注:1)与治疗前比较, $P<0.05$ ;2)与剂量体积 <20 Gy 比较, $P<0.05$ ;3)与剂量体积 20 ~ 35 Gy 比较, $P<0.05$

表 3 肺癌患者性别与细胞免疫水平比较 例(%)

性别	例数	淋巴细胞低下	白细胞低下	中性粒细胞低下
治疗前		0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
男	30	11(36.67)	1(56.67)	15(50.00)
女	18	7(38.89) <sup>†</sup>	10(55.56) <sup>†</sup>	10(55.56) <sup>†</sup>

注:† 两组性别比较, $P>0.05$

表 4 肺癌患者年龄与细胞免疫水平比较 例(%)

年龄	淋巴细胞低下	白细胞低下	中性粒细胞低下
治疗前	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
42 ~ 55 岁( $n=16$ )	2(12.50)	4(25.50)	5(18.75) <sup>1)</sup>
56 ~ 65 岁( $n=19$ )	8(42.11) <sup>1)2)</sup>	9(47.37) <sup>1)2)</sup>	10(52.63) <sup>1)2)</sup>
66 ~ 78 岁( $n=13$ )	8(61.54) <sup>1)2)</sup>	11(84.61) <sup>1)2)3)</sup>	12(92.31) <sup>1)2)3)</sup>
$\chi^2$ 值	7.644	8.784	9.396
P 值	0.021	0.012	0.009

注:1)与治疗前比较, $P<0.05$ ;2)与 42 ~ 55 岁患者比较, $P<0.05$ ;3)与 56 ~ 65 岁患者比较, $P<0.05$

表 5 肺癌患者 KPS 评分与细胞免疫水平比较 例(%)

KPS 评分	淋巴细胞低下	白细胞低下	中性粒细胞低下
治疗前	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
>80 分( $n=18$ )	1(5.56)	1(5.56)	2(11.11)
60 ~ 80 分( $n=22$ )	4(18.18)	5(22.73)	6(27.27) <sup>1)</sup>
<60 分( $n=8$ )	5(62.50) <sup>1)2)3)</sup>	5(62.50) <sup>1)2)3)</sup>	6(75.00) <sup>1)2)3)</sup>
$\chi^2$ 值	11.066	10.168	11.013
P 值	0.004	0.006	0.004

注:1)与治疗前比较, $P<0.05$ ;2)与 >80 比较, $P<0.05$ ;3)与 60~80 分比较, $P<0.05$

## 3 讨论

放疗通过各种不同能量的射线照射肿瘤,以达到杀灭及抑制肿瘤的作用,但放疗在杀灭肿瘤细胞的同时也会对机体的免疫系统造成破坏,从而导致机体免疫能力下降,引起患者出现各种毒副作用<sup>[3]</sup>。三维适形放疗属于高精度放疗,它主要利用 CT 图像对肿瘤结构进行重建,从而使得肿瘤结构更加立体,使得高剂量区的分布的三维区域与靶区形状相似,从而降低病灶周围正常组织的受量,使得放疗对机体正常组织的损害程度下降。在本研究中,患者临床有效率为 72.92%,与相关临床肺癌放疗治疗有效率相符<sup>[4]</sup>。

在肺癌放疗的临床治疗中常观察到放疗患者机体免疫功能的损害。本研究发现肺癌患者放疗期间的白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞与放疗前相比,呈现下降趋势,随着放疗次数的增多,出现免疫细胞下降的患者人数越多。放疗后 2、4 和 6 周出现免疫细胞下降的人数之间比较,差异具有统计学意义。白细胞下降的患者经过积极应用 rhGM-CSF 治疗后,白细胞和中性粒细胞水平可恢复正常范围,但淋巴细胞在放疗结束后 2 周仍未能完全恢复至正常水平。这与 rhGM-CSF 的作用相关。rhGM-CSF 主要作用是刺激粒、单核巨噬细胞成熟,促进成熟细胞向外周血释放,对淋巴细胞的促进作用不明显,因此在升白治疗后淋巴结细胞无明显上升。另一方面原因可能是肺癌放疗引起淋巴结和胸腺等组织损伤,使淋巴细胞生成缓慢有关。

白细胞是机体中的免疫细胞,广泛分布在血液及组织中,对机体起到保护作用。中性粒细胞在人体非特异性免疫系统中起到重要的作用,能抵抗外源微生物的入侵,对外源致病菌起到杀灭作用。淋巴

细胞由淋巴器官产生,是机体免疫应答功能的重要细胞成分,是发挥机体体液免疫和细胞免疫等特异性免疫反应的主要承担者。当机体出现外源性刺激时或出现炎症时,淋巴细胞的含量增加,从而抵抗外源物质,对机体起到保护作用。肿瘤患者的预后和免疫功能密切相关。研究也证实肿瘤放疗后能够杀伤外周淋巴细胞,改变肿瘤患者体内的免疫细胞的平衡状态<sup>[5-7]</sup>。本研究结果也证实放疗能够损害肺癌患者的免疫系统,而且发现与抗肿瘤密切相关的特异性免疫细胞数量在放疗结束后,仍无法恢复到正常水平,这可能对肺癌患者的下一步治疗和感染性并发症的发生造成影响。

随着分子免疫学的发展,T淋巴细胞亚群在细胞肿瘤免疫中的重要性逐渐显现。T淋巴细胞亚群可作为反映机体细胞功能的重要参数及指标<sup>[8]</sup>。季祥等<sup>[9]</sup>研究表明放疗后乳腺癌患者体内的淋巴细胞、辅助性T淋巴细胞、细胞毒性T淋巴细胞、抑制性T淋巴细胞的数量均下降。荣震等<sup>[10]</sup>发现放疗后CD8<sup>+</sup>T细胞比例升高的宫颈癌患者放疗效果较好。本研究尚未对肺癌患者放疗后T淋巴细胞亚群的变化情况进行研究。参考接受放疗的肺癌患者,其淋巴细胞数目、功能与放疗效果、患者预后之间是否存在相关性,提高淋巴细胞数量能否提升肺癌患者的生存率,

这些值得进一步深入研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] 黄淑晶,王希成. 放疗对肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 临床医学工程, 2012, 1(2): 635-634.
- [2] 韦祝新,李萍,阮林. 鼻咽癌患者放疗对免疫功能的影响[J]. 中国医药指南, 2011, 5(21): 412-413.
- [3] 徐永茂,徐冬云,张南征,等. NP方案化疗同步放疗并序贯过继免疫细胞治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 13(2): 403-404.
- [4] 斯琴高娃,李墨. 非小细胞肺癌调强放疗的近期疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 8(2): 366-367.
- [5] HARRINGTON N P, CHAMBERS K A, ROSS W M, et al. Radiation damage and immune suppression in splenic mononuclear cell populations[J]. Clin Exp Immunol, 1997, 107: 417-424.
- [6] WILLIAMS J L, PATCHEN M L, DARDEN J H, et al. Effects of radiation on survival and recovery of T lymphocyte subsets in C3H/HeN mice[J]. Exp Hematol 1994, 22: 510-516.
- [7] ANDERSON R E, WARNER N L. Ionizing radiation and the immuneresponse[J]. Adv Immunol, 1976, 24: 215-335.
- [8] 彭颖,蒋保安. 化疗联合立体定向放疗治疗小细胞肺癌的临床研究[J]. 肿瘤药学, 2011, 1(4): 370-373.
- [9] 季祥. 适形放疗联合化疗与单纯化疗对局限期小细胞肺癌的疗效对比[J]. 肿瘤药学, 2012, (5): 376-378.
- [10] 荣震. 荣远明教授治疗肺癌验案分析[C].// 中华中医药学会 2010 年全国中医肿瘤学术年会论文集. 2010: 123-126.

(张蕾 编辑)