

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.12.017

❖ 临床研究 ❖

辐照血对 NSCLC 手术患者免疫功能及预后的影响

魏莉¹, 周健², 查小卉¹

(扬州市中心血站, 1. 储供科; 2. 成分科, 江苏 扬州 225000)

【摘要】目的: 探讨辐照血对非小细胞肺癌 (NSCLC) 手术患者免疫功能及预后的影响。**方法:** 选取 80 例行手术治疗的 NSCLC 患者为研究对象, 按照不同输血分为对照组和观察组, 每组各 40 例。对照组患者在术中输注普通新鲜血, 观察组患者在术中输注辐照血。比较两组患者免疫学及血清学指标、预后及不良反应发生情况。**结果:** 术后 7 d, 观察组 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 、 CD_8^+ 水平与术前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 水平低于术前和观察组 ($P < 0.05$), CD_8^+ 水平高于术前和观察组 ($P < 0.05$); 观察组免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 G (IgG) 水平与术前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组 IgG、IgA、IgM 水平低于术前和观察组 ($P < 0.05$); 观察组白细胞介素-6 (IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ) 水平与术前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组 TNF- α 、IFN- γ 水平低于术前和观察组 ($P < 0.05$), IL-10、IL-6 水平高于术前和观察组 ($P < 0.05$)。观察组 1 年及 3 年生存率高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组住 ICU 时间、住院时间短于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良反应总发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 与输注普通血相比, 输注辐照血不仅能满足 NSCLC 手术患者对血液的需求, 且能避免异体血输注对机体免疫功能的抑制作用, 有利于改善患者预后, 并降低输血引起的不良反应发生率。

【关键词】 非小细胞肺癌; 手术; 辐照血; 免疫功能; 预后

【中图分类号】 R734 **【文献标志码】** A

Effects of irradiated blood on immune function and prognosis of patients undergoing NSCLC surgery

WEI Li¹, ZHOU Jian², ZHA Xiao-hui¹

(1. Department of Storage and Supply; 2. Department of Composition, Yangzhou Central Blood Station, Yangzhou 225000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of irradiated blood on immune function and prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing surgery. **Methods:** 80 NSCLC patients receiving surgical treatment were selected and divided into control group and observation group according to different blood transfusion methods, with 40 cases in each group. The control group received intraoperative transfusion of ordinary fresh blood, and the observation group received intraoperative transfusion of irradiated blood. Immunological and serological indexes, prognosis and the incidence of adverse reactions in two groups were compared. **Results:** On the 7th day after operation, the levels of CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ and CD_8^+ in the observation group had no significant difference compared with those before operation ($P > 0.05$), while the levels of CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ in the control group were significantly lower than those before operation and in the observation group ($P < 0.05$), and the level of CD_8^+ in the control group was significantly higher than that before operation and in the observation group ($P < 0.05$). The levels of immunoglobulin A (IGA), immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) in the observation group had no significant difference compared with those before operation ($P > 0.05$), while the levels of IgG, IgA and IgM in the control group were significantly lower than those before operation and in the observation group ($P < 0.05$). The levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (IFN- γ) in the observation group were not significantly different from those before surgery ($P > 0.05$), and the levels of TNF- α and IFN- γ in control group were significantly lower than those before operation and observation group ($P < 0.05$), the levels of IL-10 and IL-6 in control group were significantly higher than those before operation and observation group ($P < 0.05$). The 1-year and 3-year survival rates in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The duration of ICU stay and hospitalization in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of ADR in observation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with ordinary blood transfusion,

基金项目: 江苏省输血协会英科新创科研基金项目 (JS2018040)

作者简介: 魏莉 (1983 -), 女, 主管技师。E-mail: weili1983_nice@163.com

通讯作者: 查小卉。E-mail: 48192584@qq.com

sion, irradiation blood transfusion can not only meet the blood demand of NSCLC patients, but also avoid the suppression of immune function by allogeneic blood transfusion, which is conducive to improving the prognosis of patients and reducing the incidence of adverse reactions caused by blood transfusion.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Operation; Irradiated blood; Immune function; Prognosis

非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 属于临床常见的恶性肿瘤, 发病人群约占所有肺癌患者的 80%, 具有高死亡率、高发病率等特点^[1], 且对化疗敏感性较差, 以肺叶切除术为主的根治性手术是目前首选治疗方法^[2]。输血是临床各种大手术顺利进行的基础之一, 但围手术期异体血输注易导致患者免疫系统受外源性细胞因子、可溶性白细胞抗原等生物活性成分影响, 使机体免疫功能受到抑制, 易引起肿瘤细胞发生免疫逃逸诱发转移, 增加术后感染与肿瘤复发发生率, 严重影响患者预后^[3-4]。因此, 确保 NSCLC 患者术中安全有效输血有利于改善患者预后。辐照血是指经过 X 射线或 γ 射线处理后, 有效灭活具有免疫活性的 T 淋巴细胞, 防止免疫反应, 并保全其他血液成分活性的血液制剂, 近年来越来越受到临床外科医生的重视^[5-6]。本研究通过探讨辐照血对 NSCLC 手术患

者免疫功能及预后的影响, 为输血提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月到 2018 年 5 月于扬州市中心血站取血的 80 例同一医院行手术治疗的 NSCLC 患者为研究对象, 按照不同输血分为对照组和观察组, 每组各 40 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准: (1) 确诊为 NSCLC, 病理分期为 Ia、Ib、II a、II b; (2) 首次接受肺叶切除治疗, 存在手术治疗指征; (3) 术前未接受化疗者; (4) 术中不存在输血需求; (5) 临床资料完整者。排除标准: (1) 存在输血禁忌症者; (2) 合并其他恶性肿瘤者; (3) 合并严重感染性疾病与机体免疫功能障碍者; (4) 凝血功能障碍者; (5) 合并全身血液疾病者。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女 (例)	年龄 (岁)	病理类型 (例)			术后分期 (例)			
			鳞癌	腺癌	腺鳞癌	Ia	Ib	II a	II b
观察组 (n = 40)	22/18	57.76 \pm 6.78	10	29	1	24	8	6	2
对照组 (n = 40)	21/19	58.72 \pm 6.44	8	30	2	25	7	5	3
$\chi^2/t/Z$ 值	0.050	-0.649		0.678			0.132		
P 值	0.823	0.518		0.498			0.894		

1.2 方法

两组患者 NSCLC 患者均进行肺癌根治性切除手术治疗。对照组患者在术中输注普通新鲜血 (滤白悬浮红细胞) 2 U, 观察组患者在术中输注剂量为 30 Gy 的 γ 射线照射后的新鲜成分血 (滤白悬浮红细胞) 2 U。

1.3 观察指标

(1) 免疫学以及血清学指标: 抽取所有患者清晨空腹外周静脉血 5 mL, 以 3500 rpm 离心 10 min 分离血清, 静置于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱待测。采用流式细胞仪 (美国 BD Biosciences 公司) 检测 CD₄⁺、CD₈⁺ 细胞水平, 并计算 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值。采用免疫比浊法检测两组患者、免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 A (IgA) 水平。采用酶联免疫吸附法检测患者干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10 (IL-10)、IL-6 水平, 检测仪器为美国 Bio-tek 全自动酶标仪, 检测波长 450

nm; (2) 预后情况: 包括患者住院时间、住重症监护病房 (ICU) 时间。随访 3 年记录两组患者的生存情况; (3) 不良反应发生率: 包括发热、皮疹、输血相关性移植物抗宿主病 (TA-GVHD) 等。

1.4 统计学分析

SPSS 20.0 分析与处理数据。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以 [n (%)] 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较

对照组 CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 水平低于术前和观察组 ($P < 0.05$), CD₈⁺ 水平高于术前和观察组 ($P < 0.05$)。其余比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者免疫蛋白水平比较

对照组 IgG、IgA、IgM 水平低于术前和观察组

($P < 0.05$)。其余比较无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者血清指标比较

对照组 IFN- γ 、TNF- α 水平低于术前和观察组

($P < 0.05$), IL-6、IL-10 水平高于术前和观察组($P < 0.05$)。其余指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
观察组 ($n = 40$)	34.65 ± 5.62	35.32 ± 6.27	31.24 ± 4.72	31.34 ± 3.29	1.32 ± 0.25	1.34 ± 0.30
对照组 ($n = 40$)	35.70 ± 6.41	28.38 ± 5.90*	30.84 ± 4.26	34.62 ± 4.33*	1.36 ± 0.27	1.13 ± 0.33*
t 值	-0.779	5.098	0.398	-3.815	-0.688	2.978
P 值	0.438	<0.001	0.692	<0.001	0.494	0.004

* $P < 0.05$,与组内术前相比。

表 3 两组患者免疫蛋白水平比较($\bar{x} \pm s, g/L$)

组别	IgG		IgA		IgM	
	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
观察组 ($n = 40$)	8.26 ± 1.45	8.62 ± 3.58	2.02 ± 0.28	1.94 ± 0.42	1.15 ± 0.35	1.20 ± 0.20
对照组 ($n = 40$)	8.54 ± 1.60	6.34 ± 3.44*	2.10 ± 0.30	1.70 ± 0.38*	1.22 ± 0.40	1.02 ± 0.22*
t 值	-0.820	2.904	-2.233	2.680	-0.833	3.829
P 值	0.415	0.005	0.221	0.009	0.407	<0.001

* $P < 0.05$,与组内术前相比。

表 4 两组血清指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (pg/mL)		IFN- γ (pg/mL)		IL-10 (pg/mL)		TNF- α (μ g/L)	
	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d	术前	术后 7 d
观察组 ($n = 40$)	28.46 ± 4.62	29.26 ± 3.57	8.26 ± 2.14	8.84 ± 2.12	4.30 ± 1.12	4.52 ± 1.82	22.41 ± 3.58	21.38 ± 3.14
对照组 ($n = 40$)	27.30 ± 5.20	51.36 ± 6.83*	8.68 ± 2.50	5.62 ± 1.70*	4.53 ± 1.24	6.13 ± 1.73*	21.82 ± 4.10	15.42 ± 2.85*
t 值	1.055	-18.136	-0.807	7.494	-0.871	-4.055	0.686	8.889
P 值	0.295	<0.001	0.422	<0.001	0.387	<0.001	0.495	<0.001

* $P < 0.05$,与组内术前相比。

2.4 两组患者预后情况比较

观察组 1 年及 3 年生存率高于对照组($P < 0.05$);观察组住 ICU 时间、住院时间短于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者预后情况比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	住院时间(d)	住 ICU 时间(d)	生存率	
			1 年	3 年
观察组 ($n = 40$)	19.46 ± 6.85	1.33 ± 0.33	33(82.50)	22(55.00)
对照组 ($n = 40$)	22.67 ± 7.22	1.56 ± 0.57	26(65.00)	13(32.50)
χ^2 值	-2.040	-2.209	4.267	4.229
P 值	0.045	0.030	0.039	0.046

2.5 两组不良反应发生率比较

观察组不良反应总发生率低于对照组(2.50% vs. 20%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.507, P = 0.034$)。

3 讨论

完整的肺癌根治术要求在将肿瘤组织完整切除

的基础上,尽量避免对患者机体造成较大创伤,从而降低并发症发生率^[7]。肺癌根治术中出血较多,因此术中输血必不可少。但临床研究^[8]发现,因异体血中存在细胞因子、可溶性白细胞抗原等成分,对免疫系统造成严重影响,包括固有免疫失调以及炎症反应等,导致机体对肿瘤防御能力下调,增加术后感染以及癌症的复发率,影响患者预后。

CD₄⁺ T 细胞可于活化状态下分泌细胞因子,CD₈⁺ T 细胞具有免疫抑制功能,可抑制 T 细胞增殖,CD₄⁺/CD₈⁺ 主要反映细胞毒性 T 细胞杀伤活性^[9]。另外,免疫球蛋白是人体免疫系统淋巴细胞所分泌的蛋白质,在一定程度上对反映机体的免疫状态,主要存在于外分泌液、血液以及组织液中,属于特异性免疫的重要指标^[10]。临床上采用 IgG、IgA、IgM 作为机体体液免疫功能正常的衡量标准,若患者体液免疫功能缺陷,导致 IgG、IgA、IgM 水平合成匮乏,水平下降^[11]。临床研究^[12]发现,一旦机体免疫系统平衡遭受破坏,正常的免疫应答无法维持,就可能导致疾病或加重病情的发生。此外,人体

细胞及体液免疫平衡主要由辅助性 T 细胞 1 (Th1) 和辅助性 T 细胞 2 (Th2) 所维持, IFN- γ 、TNF- α 属于 Th1 类细胞因子, 具有灭杀肿瘤细胞的作用, IL-6、IL-10 属 Th2 类细胞因子, 可促进肺癌肿瘤细胞增殖^[13]。一旦患者机体免疫系统受到抑制, IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平就会表现异常^[14]。

本研究结果发现, 术后 7 d, 观察组 CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、CD₈⁺、IgG、IgA、IgM 水平与术前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而对照组 CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、IgG、IgA、IgM、IFN- γ 、TNF- α 水平低于术前和观察组 ($P < 0.05$), 对照组 CD₈⁺、IL-6、IL-10 水平高于术前和观察组 ($P < 0.05$), 提示输注普通血易对 NSCLC 手术患者免疫功能产生抑制作用, 而输注辐照血对 NSCLC 手术患者免疫功能影响较小。异体输血引起机体出现免疫抑制的相关机制非常复杂, 临床研究^[15]证实, 其多与受血者机体不能抑制或清除异体血中免疫活性细胞 (异体单核细胞等)、白细胞源可溶性介质有关, 与受体的免疫系统发生反应, 造成机体免疫抑制。而辐照血是利用淋巴细胞对电离辐射敏感的特点, 通过 X 射线和 γ 射线电离射线照射后, 穿透有核细胞, 使淋巴细胞细胞核产生不可逆的 DNA 损伤, 导致淋巴细胞不能复制和分化, 停止增殖, 使淋巴细胞失去免疫活性, 从而避免对受血者的免疫系统产生排斥和攻击, 避免 NSCLC 患者细胞免疫功能进一步下降^[16]。观察组住院时间、住 ICU 时间短于对照组; 观察组不良反应总发生率低于对照组; 观察组 1 年及 3 年生存率高于对照组, 提示与输注普通血相比, 输注辐照血不仅能满足 NSCLC 手术患者对血液的需求, 而且能避免异体血输注对机体免疫功能的抑制作用, 从而有利于降低输血引起的不良反应发生率, 并改善患者预后。

综上所述, 输注普通血易对 NSCLC 手术患者免疫功能产生抑制作用, 而输注辐照血对 NSCLC 手术患者免疫功能影响较小。与输注普通血相比, 输注辐照血不仅能满足 NSCLC 手术患者对血液的需求, 且能避免异体血输注对机体免疫功能的抑制作用, 从而有利于降低输血引起的不良反应发生率, 并改善患者预后。

参考文献

[1] Nobuaki K, Hisashi H, Chisato K, et al. Afatinib + bevacizumab combination therapy in EGFR-mutant NSCLC patients with osimertinib resistance: Protocol of an open-label, phase II, multicenter, single-arm trial[J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(8): 2125 - 2129.

[2] 成瑶. NSCLC 患者 EGFR、ALK 基因突变状态、病理特征及与病情转归的关系分析[J]. 临床研究, 2021, 29(5): 16 - 18.

[3] 曾庆鹏, 李嘉根, 薛奇, 等. 胸内消化道肿瘤患者围术期高需求输血相关因素分析及评价[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(3): 247 - 251.

[4] 曾庆鹏, 李嘉根, 律方, 等. 肺癌肿瘤患者围手术期高需求输血的原因分析与相关因素评价[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2019, 35(10): 603 - 607.

[5] 麦义锋. 辐照血液的临床应用与 TA-GVHD[J]. 中国医药指南, 2015, 13(12): 296 - 297.

[6] Qi F, Hu XS, Liu YT, et al. First-line pemetrexed-platinum doublet chemotherapy with or without bevacizumab in non-squamous non-small cell lung cancer: A real-world propensity score-matched study in China[J]. Chinese J Cancer Res, 2019, 31(5): 749 - 758.

[7] 刘家利, 褚晓凌. 2009 - 2016 年福州地区辐照血液临床使用情况分析[J]. 福建医药杂志, 2018, 40(1): 98 - 101.

[8] Zhai B, Chen J, Wu J, et al. Predictive value of the hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in patients with non-small cell lung cancer after radical lung cancer surgery[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(12): 976.

[9] 王霞, 王言静, 杨永静. 肺癌化疗后输血相关性移植抗宿主病患者一例的护理报告[J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2017, 10(5): 623 - 624.

[10] Daniello L, Elshiaty M, Bozorgmehr F, et al. Therapeutic and Prognostic Implications of Immune-Related Adverse Events in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Front Oncol, 2021, 29(11): 703893.

[11] Gjaede LK, Ostrowski SR, Andersen NS, et al. Pre-transplantation plasma vitamin D levels and acute graft-versus-host disease after myeloablative hematopoietic cell transplantation in adults[J]. Transpl Immunol, 2021, 68(8): 101437.

[12] 马圣, 刘维婷, 石秀艳. EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗对晚期非小细胞肺癌免疫功能和生存期的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(1): 132 - 134.

[13] Mateu-Jimenez M, Curull V, Pijuan L, et al. Systemic and tumor Th1 and Th2 inflammatory profile and macrophages in lung cancer: influence of underlying chronic respiratory disease[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(2): 235 - 248.

[14] Brunstein CG, DeFor TE, Fuchs EJ, et al. Engraftment of double cord blood transplantation after non-myeloablative conditioning with escalated total body irradiation dosing to facilitate engraftment in immunocompetent patients[J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(10): 879.e1 - 879.e3.

[15] 曹庆盛, 王明慧. 辐照血液在血液学方面的临床应用[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(6): 2030 - 2034.

[16] 赵占伟, 魏东耀, 赵冲, 等. 输注辐照血对肺癌患者免疫功能及安全性的影响[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(12): 1406 - 1408, 1421.

(收稿日期: 2021 - 07 - 11

修回日期: 2021 - 08 - 22)