

肺癌患者中医证候分型与 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的相关性研究

★ 李际强* 徐凯 罗翌 曾普华 方志坚 欧爱华 刘伟胜 (广州中医药大学第二附属医院 广州 510120)

摘要:目的:探讨肺癌中医证型与细胞免疫功能的相关性。方法:选择肺癌患者 219 例,辨证分型为气滞血瘀、痰瘀蕴结、痰热蕴肺、阴虚毒热、气阴两虚、肺脾气虚、肺肾两虚型。并对肺癌患者的 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞标志物 CD(16+56)⁺ 进行检测。结果:肺癌患者 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、CD(16+56)⁺ 均显著低于正常组($P<0.01$ 或 $P<0.05$);实证患者的 CD₃⁺、CD₄⁺ 均显著高于虚证组($P<0.01$);阴虚毒热、气阴两虚、肺脾气虚、肺肾两虚的外周血 CD₃⁺、CD₄⁺ 均明显低于气滞血瘀证、痰瘀蕴结证($P<0.01$ 或 $P<0.05$);KPS ≥ 60 肺癌患者 CD₃⁺、CD₄⁺ 明显高于 KPS < 60 患者($P<0.01$);肺癌患者 ZPS 的评分越高,其 CD₃⁺、CD₄⁺ 越低($P<0.01$)。结论:肺癌患者的中医证型与细胞免疫功能具有相关性,可能为肺癌临床辨证治疗提供较为客观的免疫学指标。

关键词:肺癌;中医证候;T 淋巴细胞亚群;NK 细胞

中图分类号:R 241 **文献标识码:**A

Study on the Relationship between the Traditional Chinese Medicine Differentiation of Lung Cancer and T Lymphocyte Subsets and Natural Killer Cells

LI Ji-qiang, XU Kai, LUO Yi, FANG Zhi-jian, OU Ai-hua, ZENG Pu-hua, LIU Wei-sheng

The Second Affiliated Hospital, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510120

当年景况。

2.5 玉笥山 玉笥山,原名群玉山,因遍山皆是青黄红白黑五色玉石,故名“群玉”。位于峡江县水边镇境内,为道教第十七洞天、第九福地。山中峰峦奇秀,林木幽深,怪石嶙峋,清泉甘冽,气象万千,自古即与庐山、閤皂山齐名,而“玉笥尤为天下绝境”。

由于玉笥山风光迷人,自古以来就是神仙方士修真炼丹之地。远在秦代,即有孔丘明等十人避乱山中,隐居修炼。汉有梅福、朱孺子,晋有郭桂伦、袁景立等于此修真悟道,使玉笥山声名远播。但玉笥山作为道教胜地,是唐以后的事情。唐代由于道教受到政府褒崇,玉笥山的道教迅速发展,宫观建筑日渐增多。宋代玉笥山道教达到全盛,入山学道者不计其数,宫观馆院比比皆是。当时山中建有“承天”、“大秀”两座大宫,“开明”、“冲虚”、“清真”、“乾元”等

二十一座道观,“梅仙”、“麻姑”等二十四处仙坛,另有“侍鹤”、“百花”等十一亭和“杜真”、“鸣琴”等十二台点缀山中。其他如“杏花坞”、“桃花坞”、“汉帝金井”、“碧玉井”、“百花桥”、“何君石”、“泰石”、“仙人石”等景致,均引人入胜,令人流连忘返。元代以后,玉笥山几遭兵火,所有宫观尽付一炬,道教传承也一蹶不振,留传至今的只有宫墙基脚依稀可辨。世上事兴衰难料,真是此一时也,彼一时也。

江西道教资源十分丰富,名山众多,宫观胜迹无数,除龙虎山、西山、庐山、閤皂山、玉笥山外,位于贵溪的鬼谷山鬼谷洞、南城麻姑山、上饶灵应山、宁都金精山、丰城始丰山、奉新东白源、都昌元晨山、鄱阳马蹄山、铅山葛仙山、上饶三清山等,或为洞天,或为福地,在江西道教史上或有圣迹仙踪可寻,或有神仙故事可道,限于篇幅,本文不一一介绍。

(收稿日期:2007-02-30)

* 作者简介:李际强(1972-),男,河北沧州人,主治医师,主要研究方向:中西医结合治疗急症及呼吸病(包括肺癌)。

Abstract: Objective: To investigate the relation ship between the Traditional Chinese differentiation in patients of lung cancer and the cell immunity function. Method: To proceed diagnosis and diferentiation in TCM, there are Qi stagnation and blood stasis, Accumulation of phlegm and stagnation, Accumulation of phlegm and heat in lung, Yin asthenia and virulent heat, Asthenia of both Qi and Yin, Asthenia of both lung and spleen, Asthenia of both lung and kidney. To analyze the T lymphocyte subsets and $CD(16+56)^+$ of NK cell for 219 cases of lung cancer. Results: CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ ratio, $CD(16+56)^+$ decreased significantly in lung cancer group as compared with normal group ($P<0.01$ or $P<0.05$). CD_3^+ , CD_4^+ decreased significantly in Asthenia syndrome of lung cancer group as compared with sthenia syndrome ($P<0.01$). CD_3^+ , CD_4^+ decreased significantly in Yin asthenia and virulent heat, Asthenia of both qi and yin, Asthenia of both lung and spleen, Asthenia of both lung and kidney syndrome of lung cancer as compared with Qi stagnation and blood stasis, Accumulation of phlegm and stagnation syndrome ($P<0.01$ or $P<0.05$). CD_3^+ , CD_4^+ increased significantly in lung cancer sufferer of KPS ≥ 60 as compared with KPS < 60 group ($P<0.01$). ZPS of lung cancer sufferer is more high, CD_3^+ , CD_4^+ is more low ($P<0.01$). Conclusion: The Traditional Chinese differentiation and cell immunity function of the lung cancer sufferer have relativity, the possibility provides more objective immunology index sign for the lung cancer clinical treatment based on syndrome differentiation.

Key Words: Lung cancer; Traditional Chinese Medicine differentiation; T lymphocyte subsets; NK cell

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在男性肿瘤中居首位,在女性肿瘤中占第 6 位,并且其发病率、死亡率呈上升趋势。肺癌的发生、发展与机体的免疫功能有着密切的关系,淋巴细胞是机体正常免疫系统功能最重要的一大细胞群,特别是 T 淋巴细胞亚群,在细胞免疫应答中,他们各自发挥自己的功能。癌症患者由于各亚群的数量和功能发生异常,则导致机体免疫紊乱,表现出各种临床症状,并且可能与中医的证型有一定关系^[1]。

为了探讨原发性肺癌患者不同证型与细胞免疫机能的关系,我们对 2004 年 1 月~2006 年 5 月的 219 名诊断为原发性肺癌的患者,进行了外周血 T 淋巴细胞亚群及自然杀伤(NK)细胞的测定,并对中医证型与 T 细胞亚群、NK 细胞的相关性进行了分析。

1 临床资料与研究方法

1.1 研究对象

患者均为 2004 年 6 月~2006 年 5 月于广东省中医院肿瘤科就诊或住院的肺癌病人 219 例,其中男 169 例(77.17%),女 50 例(22.83%);年龄 20~89 岁,平均(62.20 $\pm$ 12.63)岁,男性患者平均(12.72 $\pm$ 0.98)岁;女性平均(12.39 $\pm$ 1.75)岁;病程最短为 1 个月,最长为 5 年,平均为(8.91 $\pm$ 8.49)个月。正常对照组的 16 份血样均采自健康人群。

1.2 纳入标准

1.2.1 西医诊断标准 所选病例均符合原发性支气管肺癌诊断的诊断标准^[2]。

1.2.2 中医辨证分型标准 参照刘伟胜等主编的《肿瘤科专病中医临床诊治》^[3]与刘嘉湘治疗肺癌的经验^[4]拟定:(1)气滞血瘀型:咳嗽不畅,胸痛如锥刺,痛有定处,或胸闷气急,或痰血暗红,便秘口干,口唇紫暗,舌暗红或紫暗,有瘀斑,瘀条等,舌苔

薄,脉细涩或弦细;(2)痰瘀蕴结型:咳嗽,咯痰,痰白粘稠,或黄粘痰,伴气喘,胸闷胸痛,舌质暗红或紫暗,苔白腻或黄厚腻,脉弦滑或滑数;(3)痰热蕴肺型:咳嗽,痰多色黄,质粘稠,胸闷,发热,口干或口粘,尿赤,大便干或粘滞不爽,舌质红,苔黄腻,脉滑数;(4)阴虚毒热型:咳嗽无痰或痰少而粘,或痰中带血,或咯血量多不止,伴胸痛气急,心烦少寐,潮热盗汗,或壮热不退,口干渴,小便黄赤,大便干结,舌质红,苔干黄,或光剥无苔,脉细数或数大;(5)气阴两虚型:咳嗽,痰少或痰稀粘稠,咳嗽声低弱,气短喘促,神疲乏力,微恶风寒,或有胸背部隐隐作痛,自汗或盗汗,口干少饮,舌质红,少苔,脉细数;(6)肺肾两虚型:咳嗽气急,动则喘促,胸闷胸痛,面色少华,腰膝酸软,神疲乏力,畏寒肢冷,舌质淡胖,苔白,脉沉细;(7)肺脾气虚型:咳嗽痰多,胸闷气短,纳少便溏,神疲乏力,面色少华,舌质淡胖有齿印,苔白腻,脉濡缓或濡滑。前三者(气滞血瘀、痰瘀蕴结、痰热蕴肺)为实证,后四者(阴虚毒热、气阴两虚、肺肾两虚、肺脾气虚)为虚证。

1.3 肺癌病理与分期情况

病理分型:鳞癌 40 例,腺癌 91 例,小细胞肺癌 25 例,大细胞肺癌 5 例,未明病理分型 58 例。

非小细胞肺癌用国际 TNM 分期,小细胞肺癌应用局限和广泛两期分类法^[5]。非小细胞肺癌 136 例:I 期 5 例,II 期 10 例,III 期 42 例,IV 期为 79 例。小细胞肺癌 25 例中,局限期有 3 例,广泛期有 22 例。

1.4 功能状态评分情况

Karnofsky 评分法(KPS 百分法)在 50~90 分范围内,平均为(76.71 $\pm$ 11.42)分,KPS ≥ 60 分者为 204 例,KPS < 60 分者为 15 例。体力状况分级 Zubrod-ECOG-WHO(ZPS 五分法)在 1~4 分范围

内,平均为 (1.68 ± 0.71) 分,仅有 1 例患者为 4 分, ZPS=1 分者 101 例,2 分者 89 例,3 分者 28 例。

1.5 研究方法

检测方法:T 淋巴细胞亚群的测定采用碱性磷酸酶(APAAP)法,仪器为由 BECK COULTE 公司生产的流式细胞仪,型号为 Epics Elite Es,试剂盒由该公司提供。

临床中医分型:根据中医辨证分型标准,进行临床分型。

1.6 统计学方法

将临床数据输入 SPSS 10.0,进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用方差分析和 SNK 法。

2 结果

2.1 肺癌中医辨证情况

根据中医辨证标准,对 219 例肺癌患者进行中医辨证,证型分布情况见表 1。

表 1 肺癌中医辨证分布情况

项目	例数(%)	年龄/岁	病程/月
气滞血瘀	20(9.13)	56.9 $\pm$ 13.03	5.95 $\pm$ 0.95
痰瘀蕴结	60(27.40)	61.43 $\pm$ 14.35	8.85 $\pm$ 9.66
痰热蕴肺	13(5.94)	66.15 $\pm$ 12.37	6.77 $\pm$ 6.26
阴虚毒热	15(6.85)	62.60 $\pm$ 11.33	9.51 $\pm$ 8.50
气阴两虚	31(14.16)	64.61 $\pm$ 11.36	8.50 $\pm$ 11.73
肺脾气虚	60(27.40)	61.93 $\pm$ 11.82	7.82 $\pm$ 7.29
肺肾两虚	20(9.13)	63.95 $\pm$ 11.67	7.15 $\pm$ 10.06

注:各证型中年龄与病程之间比较,差异无显著性($P>0.05$)。

2.2 肺癌患者与正常对照组 T 淋巴细胞亚群与 CD(16+56)⁺ 的计数比较

见表 2。

表 2 肺癌患者与正常对照组 T 细胞亚群与 CD(16+56)⁺ 的计数比较

	n	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	CD(16+56) ⁺ (%)
肺癌患者	219	63.37 $\pm$ 12.21**	36.24 $\pm$ 10.93*	28.14 $\pm$ 10.09	1.53 $\pm$ 0.89*	14.61 $\pm$ 7.92*
正常对照	16	69.81 $\pm$ 2.90	38.73 $\pm$ 3.17	29.33 $\pm$ 2.40	1.70 $\pm$ 0.17	16.11 $\pm$ 1.93

注:与正常对照组比较,** $P<0.01$,* $P<0.05$

从表 2 可知,肺癌组患者 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、CD(16+56)⁺ 均显著低于正常组,而与 CD₈⁺ 比较差异无显著性。

2.3 中医分型各组 T 淋巴细胞亚群与 CD(16+56)⁺ 比较

表 3 肺癌实证与虚证患者 T 细胞亚群与 CD(16+56)⁺ 的比较

	n	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	CD(16+56) ⁺ (%)
实证	93	69.64 $\pm$ 7.26	40.62 $\pm$ 9.54	29.46 $\pm$ 9.85	1.62 $\pm$ 0.86	13.32 $\pm$ 6.24
虚证	126	58.75 $\pm$ 13.06**	33.02 $\pm$ 10.80**	27.16 $\pm$ 10.19	1.45 $\pm$ 0.92	15.55 $\pm$ 8.86*

注:与实证组比较,** $P<0.01$,* $P<0.05$ 。

与气滞血瘀证、痰瘀蕴结证比较见表 4。阴虚毒热、气阴两虚、肺脾气虚、肺肾两虚的外周血 CD₃⁺、CD₄⁺ 均明显低于前者($P<0.01$ 或 $P<0.05$),肺脾两虚证的外周血 CD₈⁺ 明显低于气滞血瘀证($P<0.05$)。

各证型间 T 淋巴细胞亚型与 NK 细胞的比较:CD₃⁺ 比较,气滞血瘀>痰瘀蕴结>痰热蕴肺>阴虚

中医辨证为实证与虚证的患者相比较见表 3。实证患者的 CD₃⁺、CD₄⁺ 均显著高于虚证组($P<0.01$);CD(16+56)⁺ 低于虚证组($P<0.05$);CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 两组比较差异无显著性。

毒热>肺脾气虚>气阴两虚>肺肾两虚;CD₄⁺ 比较,痰热蕴肺>气滞血瘀>痰瘀蕴结>肺脾气虚>阴虚毒热>气阴两虚>肺肾两虚;CD₄⁺/CD₈⁺ 比较:痰热蕴肺>痰瘀蕴结>气滞血瘀>肺肾两虚>肺脾气虚>气阴两虚>阴虚毒热;CD(16+56)⁺ 比较:肺肾两虚>气阴两虚>肺脾气虚>阴虚毒热>痰瘀蕴结>气滞血瘀>痰热蕴肺。

表 4 肺癌各中医证型 T 细胞亚群与 CD(16+56)⁺ 比较

证型	n	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	CD(16+56) ⁺ (%)
气滞血瘀	20	71.23 $\pm$ 7.63	41.70 $\pm$ 10.78	30.87 $\pm$ 10.77	1.58 $\pm$ 0.79	13.23 $\pm$ 5.68
痰瘀蕴结	60	69.31 $\pm$ 7.07	39.74 $\pm$ 9.26	29.61 $\pm$ 9.99	1.59 $\pm$ 0.88	13.65 $\pm$ 6.58
痰热蕴肺	13	68.69 $\pm$ 7.77	42.96 $\pm$ 8.91	26.58 $\pm$ 7.55	1.83 $\pm$ 0.91	11.95 $\pm$ 5.68
阴虚毒热	15	61.74 $\pm$ 9.37** $\Delta\Delta$	32.33 $\pm$ 9.56** Δ	29.81 $\pm$ 9.82	1.21 $\pm$ 0.63	13.73 $\pm$ 5.00
气阴两虚	31	59.78 $\pm$ 11.66** $\Delta\Delta$	31.9 $\pm$ 12.02** $\Delta\Delta$	29.57 $\pm$ 11.86	1.34 $\pm$ 0.88	16.79 $\pm$ 8.33
肺脾气虚	60	61.19 $\pm$ 13.11** $\Delta\Delta$	34.99 $\pm$ 10.46** Δ	27.15 $\pm$ 8.98	1.49 $\pm$ 0.85	13.82 $\pm$ 8.02
肺肾两虚	20	47.55 $\pm$ 12.20** $\Delta\Delta$	29.27 $\pm$ 10.17** $\Delta\Delta$	21.43 $\pm$ 9.51** Δ	1.74 $\pm$ 0.11	20.23 $\pm$ 12.29 Δ

注:与气滞血瘀组比较,** $P<0.01$,* $P<0.05$;与痰瘀蕴结比较, $\Delta\Delta P<0.01$, $\Delta P<0.05$ 。

2.4 功能状态评分与 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞计数的相关性

肺癌患者 KPS 评分见表 5。KPS ≥ 60 者与

KPS < 60 者比较,CD $_3^+$ 、CD $_4^+$ 前者明显高于后者($P < 0.01$);而 CD $_8^+$ 、CD $_4^+ / CD_8^+$ 、CD(16 + 56) $^+$ 的值,两组比较差异无显著性。

表 5 功能状态评分(KPS)与 T 淋巴细胞亚群、CD(16 + 56) $^+$ 的比较($\bar{x} \pm s$)

KPS	n	CD $_3^+$ (%)	CD $_4^+$ (%)	CD $_8^+$ (%)	CD $_4^+ / CD_8^+$	CD(16 + 56) $^+$ (%)
< 60	15	50.91 $\pm$ 14.21 **	29.09 $\pm$ 9.17 **	22.61 $\pm$ 8.34	1.47 $\pm$ 0.84	19.28 $\pm$ 12.53
>= 60	204	64.29 $\pm$ 11.57	36.77 $\pm$ 10.88	23.54 $\pm$ 10.11	1.53 $\pm$ 0.89	14.26 $\pm$ 7.40

注:与 KPS ≥ 60 分患者比较, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 。

2.5 肺癌患者 ZPS 评分

见表 6。ZPS = 1 分者的 CD $_3^+$ 、CD $_4^+$ 明显高于 ZPS = 2 ($P < 0.05$) 及 ZPS = 3 者 ($P < 0.01$); 而

CD $_8^+$ 、CD $_4^+ / CD_8^+$ 、CD(16 + 56) $^+$ 的值,三组比较差异无显著性。因 KPS $^+$ 者仅 1 例,无法与其它组进行统计学比较。

表 6 生存质量评分(ZPS)与 T 淋巴细胞亚群、CD(16 + 56) $^+$ 的比较

ZPS 评分	n	CD $_3^+$ (%)	CD $_4^+$ (%)	CD $_8^+$ (%)	CD $_4^+ / CD_8^+$	CD(16 + 56) $^+$ (%)
1 分	101	66.53 $\pm$ 10.51	38.76 $\pm$ 9.93	28.24 $\pm$ 9.53	1.59 $\pm$ 0.80	14.57 $\pm$ 7.52
2 分	89	62.85 $\pm$ 11.68 *	35.52 $\pm$ 11.22 *	28.82 $\pm$ 10.61	1.50 $\pm$ 0.98	14.08 $\pm$ 7.44
3 分	28	54.58 $\pm$ 14.33 * $\Delta\Delta$	30.10 $\pm$ 10.61 * Δ	25.69 $\pm$ 10.53	1.43 $\pm$ 0.990	15.49 $\pm$ 9.44
4 分	1	36.50	18.20	25.10	0.73	41.00

3 讨论

机体的免疫功能与肿瘤的发生、发展有着密切关系,当肿瘤发生时,机体可通过细胞免疫和体液免疫两方面发挥抗肿瘤作用。细胞免疫是由 T 淋巴细胞介导,主要通过体内的 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞共同完成。CD $_3^+$ 是成熟 T 细胞表面的共同标志,CD $_4^+$ 为辅助免疫作用的 T 细胞,具有激发和增生细胞活性 T 细胞和 NK 细胞的作用,肿瘤可产生可溶性因子,抑制免疫细胞,毒性效应细胞等抗肿瘤免疫效应,CD $_8^+$ 为抑制 T 细胞有利于肿瘤生长,促进肿瘤形成,扩展和转移。CD $_4^+ / CD_8^+$ 的比值做为免疫调节的一项指标,正常值约 1.4 ~ 2.0,若其比值 > 2.0 或 < 1.4 ,表明细胞免疫功能紊乱。NK 细胞具有广谱的抗肿瘤作用,能杀伤同系、同种及异种的肿瘤细胞,NK 细胞不需要预先接触抗原,无 MHC 限制性,不依赖抗体或补体即可直接杀伤 MHC I 类分子表达低下或缺如的肿瘤细胞,其承担了先天免疫任务,作为免疫监视第一道防线^[6],其表面标志是 CD(16 + 56) $^+$ 。故检测肺癌患者外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞活性,对于判断肿瘤病人的免疫功能有一定价值,同时对于监视肿瘤复发、提高疗效、估计预后均有一定的临床意义。

本研究表明,肺癌患者 CD $_3^+$ 、CD $_4^+$ 、CD $_4^+ / CD_8^+$ 比值、CD(16 + 56) $^+$ 均明显低于正常人,与既往文献研究结果一致^[7],说明其 T 细胞亚群失去平衡,机

体抗肿瘤免疫功能受损,提示为肿瘤负荷所致,肿瘤患者的免疫功能是低下的,同时 NK 细胞亦不能正常发挥其抑制肿瘤生长的作用。对于功能状态评分较差(KPS 评分低或 ZPS 评分高)的肺癌患者,其细胞免疫功能也较差。

中医学认为,肺癌的发生主要是阴阳失调所致。本研的结果表明肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞与中医证型具有一定相关性,实证如气滞血瘀证及痰瘀蕴结证处于邪实正盛期,细胞免疫功能表现为 CD $_3^+$ 、CD $_4^+$ 的值明显高于虚证组。此研究提示肺癌虚、实证之间细胞免疫功能紊乱程度有一定的差异,这可能为今后肺癌临床辨证治疗提供较为客观的免疫学依据。

参考文献

- [1]黎才海,魏辉.胃癌中医证型与细胞免疫功能关系初探[J].江苏中医药,2006,27(7):21~23
- [2]陈灏珠.实用内科学(11 版)[M].北京:人民卫生出版社,2001.1593~1601
- [3]刘伟胜,徐凯.肿瘤科专病中医临床诊治[M].北京:人民卫生出版社,2000.128~176
- [4]刘苓霜.刘嘉湘辨治肺癌经验[J].中医文献杂志,2006,2:38~40
- [5](美)帕斯(Pass,H.I)主编,冯玉麟等主译.肺癌[M].北京:人民卫生出版社,2002.543~563
- [6]汤钊猷.现代肿瘤学(第 2 版)[M].上海:复旦大学出版社,2001.284~285
- [7]李国玲,王喜英,刘天舟.肺癌患者外周血 T 细胞亚群检测的临床意义[J].中国冶金工业医学杂志,2000,17(6):365

(收稿日期:2007-05-11)