

脾切除对晚期食管胃结合部癌患者免疫功能及预后的影响

潘敦 李宗芳 陈辉 王家兴 何庆良 李良庆

【摘要】 目的 探讨联合脾切除对晚期食管胃结合部癌姑息性切除患者免疫功能及预后的影响。**方法** 回顾性分析 2007 年 1 月至 2010 年 12 月福建医科大学附属第一医院收治的 61 例晚期食管胃结合部癌患者的临床资料,其中 20 例因肿瘤侵犯脾脏、2 例因术中损伤脾脏行姑息性全胃切除联合脾切除术(脾切除组,22 例),其余均行姑息性全胃切除术(脾保留组,39 例),分别检测术前、术后 10 d 及术后 6 个月两组患者免疫功能情况,并比较两组患者术中及术后情况。计量资料采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。**结果** 术后 10 d,脾切除组 IgA、IgG、IgM、CD3、CD4 较术前升高,差异有统计学意义($t=2.55, 3.33, 3.40, 2.92, 2.10, P<0.05$);脾保留组 IgA、IgG、IgM、CD3、CD4、CD4/CD8 较术前升高,差异有统计学意义($t=3.35, 5.29, 3.33, 2.60, 3.53, 3.12, P<0.05$)。术后 6 个月,脾切除组 IgA、IgG、IgM、CD3、CD4、CD4/CD8 较术后 10 d 显著下降,差异有统计学意义($t=2.75, 4.40, 3.06, 2.51, 2.24, 2.29, P<0.05$);脾保留组患者 IgA、IgG、IgM、CD4、CD8、CD4/CD8 优于脾切除组,差异有统计学意义($t=1.70, 2.10, 2.70, 2.16, 2.13, 2.83, P<0.05$)。脾切除组患者手术时间为(152 ± 26) min,脾保留组为(130 ± 24) min,两组比较,差异有统计学意义($t=3.42, P<0.05$);脾切除组患者术中出血量、术后感染性并发症发生率高于脾保留组,平均生存时间、1 年生存率低于脾保留组,但差异均无统计学意义($t=1.38, \chi^2=0.78, 1.22, 2.51, P>0.05$)。**结论** 对于不可根治的晚期食管胃结合部癌患者,保留脾脏对其免疫功能及预后可能具有一定的意义。

【关键词】 食管胃结合部肿瘤; 脾切除; 免疫功能; 预后

Impact of splenectomy on the prognosis and immune function of patients with end stage carcinoma of the esophagogastric junction PAN Dun*, LI Zong-fang, CHEN Hui, WANG Jia-xing, HE Qing-liang, LI Liang-qing. *Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350000, China

Corresponding author: PAN Dun, Email: jbnepd@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of splenectomy on the prognosis and immune function of patients with end stage carcinoma of the esophagogastric. **Methods** The clinical data of 61 patients with end stage carcinoma of the esophagogastric junction who were admitted to the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University from January 2007 to December 2010 were retrospectively analyzed. All the patients were divided into splenectomy group (22 patients) and spleen preservation group (39 patients). The immune function before operation, on the 10th day and the 6th month after operation was detected. The intra- and postoperative conditions of the patients of the 2 groups were compared. All data were analyzed using the independent sample t test or chi-square test. **Results** The levels of IgA, IgG, IgM, CD3 and CD4 in the splenectomy group at the 10th day after operation were significantly higher than those before operation ($t=2.55, 3.33, 3.40, 2.92, 2.10, P<0.05$). The levels of IgA, IgG, IgM, CD3, CD4, the ratio of CD4/CD8 of the spleen preservation group at the 10th day after operation were significantly higher than those before operation ($t=3.35, 5.29, 3.33, 2.60, 3.53, 3.12, P<0.05$). The levels of IgA, IgG, IgM, CD3, CD4 and the ratio of CD4/CD8 in the splenectomy group at postoperative month 6 were significantly lower than those at postoperative day 10 ($t=2.75, 4.40, 3.06, 2.51, 2.24, 2.29, P<0.05$). The levels of IgA, IgG, IgM, CD4, CD8 and the ratio of CD4/CD8 of the spleen preservation group were significantly higher than those of the splenectomy group, while the level of CD8 in the spleen preservation group was significantly lower than that in the splenectomy group ($t=1.70, 2.10, 2.70, 2.16, 2.13, 2.83, P<0.05$). The operation time of the splenectomy group was (152 ± 26) minutes, which was

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.10.015

基金项目: 福建省自然科学基金面上项目(2011501165); 福建省卫生厅青年课题基金(2009218); 福建省教育厅科技项目(JA1119); 福建医科大学苗圃基金(2010MP003)

作者单位: 350000 福州,福建医科大学附属第一医院胃肠外科一区(潘敦、陈辉、王家兴、何庆良、李良庆); 710004 西安交通大学医学院第二附属医院干部病房普通外科(李宗芳)

通信作者: 潘敦, Email: jbnepd@163.com

significantly longer than (130 ± 24) minutes of the spleen preservation group ($t = 3.42$, $P < 0.05$). There were no significant differences in the operative blood loss, incidence of postoperative infection, median survival time, 1-year survival rate between the 2 groups ($t = 1.38$, $\chi^2 = 0.78$, 1.22 , 2.51 , $P > 0.05$). **Conclusion** Palliative gastrectomy could reverse the immune function of spleen by decreasing tumor burden for patients with end stage carcinoma of the esophagogastric junction who can not be treated by radical resection. Spleen preservation may have positive significance for the immune function and prognosis of patients with end stage carcinoma of the esophagogastric junction.

【Key words】 Neoplasms of the esophagogastric junction; Splenectomy; Immune function; Prognosis

食管胃结合部癌是我国发病率及病死率较高的恶性肿瘤,多数患者以进食哽噎感甚至吞咽困难为首要症状,就诊时多属中晚期。为缓解梗阻症状,外科姑息性切除是一种常见的治疗方案^[1]。脾脏作为人体最大的免疫器官,在抗肿瘤免疫中被认为具有双效性和时效性,在肿瘤晚期,脾脏起负性免疫作用^[2]。本研究回顾性分析 2007 年 1 月至 2010 年 12 月福建医科大学附属第一医院收治的 61 例晚期食管胃结合部癌患者的临床资料,探讨联合脾切除对晚期食管胃结合部癌姑息性切除患者免疫功能及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组晚期食管胃结合部癌患者 61 例,男 37 例,女 24 例;年龄 31 ~ 73 岁,平均年龄 57 岁。根据 2011 年美国国立综合癌症网络(NCCN)胃癌指南对肿瘤进行分期,患者均为 IV 期肿瘤。术前检查或术中探查发现肝、肺、腹腔或盆腔转移,术后病理检查证实为贲门腺癌(40 例)或印戒细胞癌(21 例)。61 例患者中,行脾切除术 22 例(脾切除组),男 15 例,女 7 例;年龄(56 ± 9)岁;体质量(60 ± 11)kg。其中 20 例因肿瘤侵犯脾脏,2 例因术中损伤脾脏行姑息性全胃切除联合脾切除。行姑息性全胃切除术 39 例(脾保留组),男 24 例,女 15 例;年龄(58 ± 10)岁;体质量(61 ± 9)kg。两组患者性别、年龄、体质量等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)晚期食管胃结合部癌患者。(2)患者术前肝肾功能基本正常。(3)术前半年均未使用免疫增强剂及免疫抑制剂。排除标准:(1)伴肝硬化、门静脉高压症、脾功能亢进者。(2)伴严重的心血管疾病,包括心功能不全、高血压病三级极高危等。(3)严重的糖尿病患者,围手术期胰岛素血糖控制不佳。(4)造血系统慢性疾病患者,包括中度以上的贫血、淋巴瘤、HIV 感染者。

1.3 观察指标

分别于术前、术后 10 d 及术后 6 个月检测免疫

球蛋白(IgA、IgG、IgM),T 淋巴细胞亚群(CD4、CD8、CD3)。其中免疫球蛋白使用 Array 360 测定仪进行检测,T 淋巴细胞亚群采用 Beckman-Coulter Epics XL 流式细胞仪检测。生化指标检验均由福建医科大学附属第一医院检验科同一仪器及检验方法完成。另外统计两组患者手术时间、术中出血量、术后感染性并发症发生率(腹腔感染、切口感染、肺部感染)以及平均生存时间、1 年生存率。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 14.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者免疫功能情况

术前,脾切除组与脾保留组患者体液免疫功能(IgA、IgG、IgM)和细胞免疫功能(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)各项指标比较,差异均无统计学意义($t = 0.04, 0.90, 1.21, 0.20, 0.52, 0.88, 0.99, P > 0.05$)。术后 10 d,脾切除组除 CD8 和 CD4/CD8 外,其余指标分别较术前升高,差异有统计学意义($t = 2.55, 3.33, 3.40, 2.92, 2.10, P < 0.05$);脾保留组除 CD8 外,其余指标也分别较术前升高($t = 3.35, 5.29, 3.33, 2.60, 3.53, 3.12, P < 0.05$)。但两组 7 个指标比较,差异均无统计学意义($t = 0.17, 0.69, 0.54, 1.25, 0.17, 0.10, 0.41, P > 0.05$)。术后 6 个月,脾切除组患者除 CD8 外,其余指标较术后 10 d 显著下降,差异有统计学意义($t = 2.75, 4.40, 3.06, 2.51, 2.24, 2.29, P < 0.05$);脾保留组患者免疫功能指标较术后 10 d 变化不显著,但优于脾切除组,除 CD3 外,其余指标两组比较,差异有统计学意义($t = 1.70, 2.10, 2.70, 2.16, 2.13, 2.83, P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者术中及术后情况

脾切除组患者手术时间显著长于脾保留组,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。脾切除组患者术中出血量、术后感染性并发症发生率高于脾保留组,生存时间、1 年生存率低于脾保留组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 脾切除组与脾保留组食管胃结合部癌患者免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	体液免疫功能(g/L)			细胞免疫功能(%)			
	IgA	IgG	IgM	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
脾切除组							
术前	1.3 ± 0.6	8.2 ± 2.1	0.9 ± 0.4	54 ± 11	34 ± 9	21 ± 8	1.5 ± 0.6
术后 10 d	1.8 ± 0.7 ^a	10.2 ± 1.8 ^a	1.3 ± 0.4 ^a	63 ± 10 ^a	39 ± 9 ^a	19 ± 9	1.8 ± 0.9
术后 6 个月	1.3 ± 0.6 ^b	7.4 ± 2.4 ^b	0.9 ± 0.3 ^b	54 ± 13 ^b	34 ± 7 ^b	25 ± 8	1.3 ± 0.4 ^b
脾保留组							
术前	1.3 ± 0.6	7.6 ± 2.2	0.8 ± 0.4	53 ± 11	32 ± 8	23 ± 10	1.3 ± 0.8
术后 10 d	1.7 ± 0.6 ^a	9.9 ± 1.8 ^a	1.2 ± 0.6 ^a	59 ± 11 ^a	39 ± 8 ^a	19 ± 9	1.9 ± 0.9 ^a
术后 6 个月	1.7 ± 0.7 ^c	9.0 ± 2.2 ^{bc}	1.2 ± 0.6 ^c	59 ± 10	39 ± 9 ^c	21 ± 7 ^c	1.9 ± 1.0 ^c

注: ^a 与组内术前比较, $P < 0.05$; ^b 与组内术后 10 d 比较, $P < 0.05$; ^c 与脾切除组术后 6 个月比较, $P < 0.05$

表 2 脾切除组与脾保留组食管胃结合部癌患者术中及术后情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间(min)	术中出血量(ml)	术后感染性并发症(例, %)	生存时间(月)	1 年生存率(%)
脾切除组	22	152 ± 26	286 ± 147	4 (18.2)	11 ± 4	55
脾保留组	39	130 ± 24	245 ± 89	4 (10.3)	12 ± 4	74
统计值		$t = 3.42$	$t = 1.38$	$\chi^2 = 0.78$	$t = 1.22$	$\chi^2 = 2.51$
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

脾脏在抗肿瘤免疫中发挥着重要的作用。脾脏含有大量的 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞,还能合成多种免疫活性物质参与免疫反应^[3]。脾脏的抗肿瘤免疫作用具有双相性与时相性。在肿瘤的早期,脾脏的抗肿瘤免疫作用可以肯定,但随着肿瘤的生长,脾脏的抗癌作用逐渐减弱,甚至呈负性免疫状态,导致肿瘤免疫抑制。目前认为脾脏的负性免疫作用可能与以下因素有关:(1)脾脏所分泌的促吞噬素随着肿瘤进展对巨噬细胞刺激作用逐渐减弱^[4]。(2)TNF- α 水平增高,导致促吞噬素水平明显下降,继发免疫功能低下^[5]。(3)肿瘤晚期免疫抑制因子增多,使脾脏内抑制性 T 淋巴细胞的数量增多、活性增强, B 淋巴细胞增殖及产生抗体的能力减弱^[6]。潘敦等^[7]应用二乙基亚硝胺制备肝癌肺转移模型过程中观察到脾脏巨噬细胞吞噬、代谢、分泌、抗原呈递功能在肝癌晚期普遍减弱。

但是对于晚期肿瘤患者,在无法根治性切除肿瘤的情况下,切除脾脏是否有助于改善患者的免疫功能及预后是一个值得进一步探讨的问题。在抗肿瘤免疫的相关指标中,CD3 是成熟 T 细胞表面所特有的表面标记,当出现免疫缺陷时,CD3 值下降。T 细胞主要有 CD4 (T 辅助细胞) 和 CD8 (T 抑制细胞) 两个亚群。肿瘤患者免疫功能受抑制时表现为循环中辅助性淋巴细胞亚群 CD4 减少,抑制性淋巴细胞亚群 CD8 相对增加,CD4/CD8 比例下降。因此,

检测 T 淋巴细胞亚群 (CD3、CD4、CD8) 及 CD4/CD8 比例可反映机体的细胞免疫功能。IgG、IgA、IgM 是人体的主要免疫球蛋白,是反映机体体液免疫功能的重要指标。IgA 主要是保护机体黏膜组织;IgG 可促进巨噬细胞吞噬、固定补体、促进其他细胞对靶细胞杀伤等。IgM 除激活补体外,还可通过补体介导促进吞噬作用。检测 IgG、IgA、IgM 可以反映机体的体液免疫功能。

本研究结果发现:在晚期食管胃结合部癌患者行姑息性切除术后 10 d,患者的免疫功能均较术前好转,考虑与手术切除大部分肿瘤后,降低了肿瘤负荷,消除了大部分导致负性免疫的因素,且术后营养状况改善有关;在术后 6 个月,脾保留组的免疫功能与术后 10 d 比较无明显变化,而脾切除组的免疫功能较术后 10 d 降低。两组患者之间的免疫功能差异,考虑与此时脾脏的抗肿瘤免疫功能有关,即大幅降低肿瘤负荷可能逆转脾脏的负性免疫功能,即脾脏抗肿瘤免疫不仅不会随着肿瘤进展可转为负性免疫,还可因肿瘤负荷降低而再次转变为正性免疫。笔者推测脾脏抗肿瘤免疫功能变化是与肿瘤负荷负相关的功能性变化。Falk 等^[8]对 25 例胃癌手术脾脏标本进行研究,结果发现脾脏免疫组成区的结构未见明显变化,只是脾脏内的免疫细胞出现数量比值的变化及功能异常,推测是由于肿瘤细胞产生的细胞因子造成肿瘤宿主免疫抑制,脾脏只是在这种抑制中发生了相应的变化。本研究中两组患者的中

位生存时间、1 年生存率差异无统计学意义,考虑与残留肿瘤转移病灶继续进展导致脾脏抗肿瘤免疫进一步变化以及脾切除组例数较少有关。

总之,即使对于不可完整切除的晚期肿瘤,如果能通过姑息性手术、放疗、化疗、介入治疗等降低肿瘤负荷,可能同时逆转脾脏的负性免疫。尽量保留此类患者的脾脏,对其免疫功能及预后可能具有一定的积极意义。但是由于引起脾脏的抗肿瘤免疫呈双向性及时相性变化的机制目前尚不清楚,需要进一步的研究阐明。在临床研究中,对于各类不同时期的肿瘤患者,尚没有在肿瘤手术中是否切除脾脏的准确标准^[9]。临床上逆转脾脏的负性免疫的时机和方式等也需要进一步的研究证明。

参考文献

- [1] Kim KM, 胡彦锋, An JY, 等. 进展期胃癌的外科治疗. 中华消化外科杂志, 2011, 10(6): 409-418.

- [2] 李宗芳, 任松, 张澍. 脾脏基础研究新进展. 中华实验外科杂志, 2012, 29(3): 361-364.
- [3] Dzierzbicka K, Rakowski T, Kołodziejczyk AM. Tuftsin—endogenous immunomodulator. Postepy Biochem, 2000, 46(4): 327-335.
- [4] Chu DZ, Nishioka K. Tuftsin increase survival in murine peritoneal carcinomatosis. J Biol Response Mod, 1990, 9(2): 264-267.
- [5] 朱安龙, 姜洪池. 肿瘤坏死因子对有脾和无脾动物促吞噬肽水平影响的实验研究. 中华肝胆外科杂志, 2000, 6(5): 365-367.
- [6] Young MR. Macrophage-mediated suppression of natural kill cell activity in mice bearing Lewis lung carcinoma. J Natl Cancer Inst, 1986, 76(4): 745-750.
- [7] 潘敦, 张澍, 李宗芳, 等. 二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌过程中脾脏巨噬细胞的变化. 中华实验外科杂志, 2009, 26(5): 588-591.
- [8] Falk S, Seipelt G, Müller H, et al. Immunohistochemical assessment of splenic lymphocyte and macrophage subpopulations in patients with gastric cancer. Cancer, 1989, 64(8): 1646-1651.
- [9] 韩方海, 詹文华, 李玉明, 等. 胃癌根治手术联合脾脏切除远期疗效分析. 中华外科杂志, 2005, 43(17): 1114-1117.

(收稿日期: 2013-05-26)

(本文编辑: 毛蜀)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

容易混淆的词语

箭头后为正确用字:

1% 饿酸→1% 餮酸
5-羟色氨→5-羟色胺
阿酶素→阿霉素
阿斯匹林→阿司匹林
疤痕→瘢痕
饱和度→饱和度
报导→报道
成份→成分
地卡因→丁卡因
发烧→发热
烦燥→烦躁
幅射→辐射
腹泄→腹泻
肝昏迷→肝性脑病
枸橼酸钠→枸橼酸钠
海棉→海绵
何杰金病→霍奇金病
横隔→横膈
化验检查→实验室检查
环胞素→环孢素
机理→机制
机能→功能
肌肝→肌酐
基因片断→基因片段

记数法→计数法
甲氨喋呤→甲氨蝶呤
节段性肠炎→局限性肠炎
禁忌症→禁忌证
抗菌素→抗生素
考马斯亮兰→考马斯亮蓝
克隆病→克罗恩病
雷帕霉素→西罗莫司
雷怕霉素→雷帕霉素
离体→体外
连结→连接
硫基→巯基
痿道→痿管
毛细血管嵌压→毛细血管楔压
免疫印记法→免疫印迹法
尿生殖隔→尿生殖膈
偶联→耦联
耦连→耦联
排它性→排他性
盆隔→盆膈
石腊→石蜡
食道→食管
适应症→适应证
书藉→书籍

水份→水分
丝裂酶素→丝裂霉素
松驰→松弛
苔盼蓝→锥虫蓝
探察→探查
提肛肌→肛提肌
同功酶→同工酶
图象→图像
退性性→退行性
无须→无需
形像→形象
血象→血常规
异性蛋白→异种蛋白
秩和检验→秩和检验
应急性溃疡→应激性溃疡
瘀血→淤血
愈后→预后
直肠阴道膈→直肠阴道隔
指征→指征
质膜→细胞膜
转酞酶→转肽酶
综合症→综合征
总胆管→胆总管
纵膈→纵隔