

[文章编号] 1007-385X(2004)03-0212-03

晚期肺癌患者胸水及外周血 Th1、Th2 细胞功能的分析及意义

马学真¹, 姚远², 王斌³(1. 青岛大学医学院第二附院、青岛市中心医院, 肿瘤中心, 山东青岛 266042;
2. 青岛大学医学院附院, 临床免疫中心, 山东青岛 266003; 3. 青岛大学医学院, 分子生物学研究室, 山东青岛 266012)

[摘要] 目的: 探讨辅助性 T 细胞(Th1、Th2)在肺癌发病中的作用及其在判断预后中的意义。方法: 采用酶联免疫吸附法检测血浆及胸腔积液中 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)-4 水平分别反应 Th1、Th2 的活性;结果: 晚期肺癌患者外周血中 Th1 的活性较正常人低;Th1 活性变化得明显。治疗不显著者 Th1 功能下降而 Th2 功能增强,生存期 1 年以上者 Th1 功能较生存期一年以下者增强,而 Th2 降低。结论: 外周血辅助性 T 细胞(Th1、Th2)的活性在肺癌患者病程及预后判断方面具有一定价值。

[关键词] 晚期肺癌; Th1, Th2

[中图分类号] R730.59 [文献标识码] A

The Comparison on Th1/Th2 in Pleural Effusion with That in Peripheral Blood of Patients with Advanced Lung Cancer

MA Xue-zhen¹, YAO Yuan², WANG Bin³(1. The Second Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266042, China; 2. The Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, China; 3. Qingdao University Medical College, Qingdao 266012, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of helper T cells (Th1 and Th2) and its important significance in judging prognosis of patients with advanced lung cancer. **Methods:** Interferon- γ (INF- γ) and interleukin-4 (IL-4) in plasma and pleural effusion were detected by enzyme-linked immunoassay in patients with advanced lung cancer, IFN- γ and IL-4 reflected activity of Th1 and Th2 respectively. **Results:** The activity of Th1 in patients with advanced lung cancer was lower than that in normal persons in peripheral blood. For non-outstanding curative effect or progressive state of illness, the activity of Th1 in patients of above 1 year survival time decreased in post-treatment than in pretreatment, the activity of Th2 increased in post-treatment. **Conclusion:** Activity of Helper T cells (Th1, Th2) could be an important marker to diagnose lung cancer and judge prognosis in patients with advanced lung cancer.

[Key words] advanced lung cancer, Th1, Th2 T-lymphocyte

* 肺癌患者早期症状轻微,多因并发其他肺部疾病而误诊,往往一经诊断,就进展至中晚期。肺癌患者即使进行了根治性切除,5 年生存率仅在 25~30%,治疗失败的主要原因是肿瘤的转移、复发及全身衰竭与免疫功能减退,目前,许多学者正在研究能够全面反应肿瘤患者预后的指标^[14]。本研究旨在分析 Th1、Th2 的活性在晚期肺癌胸水、外周血中的活性与非癌症患者中的差别;比较在不同病期、及治疗前后(包括治疗不同效果)Th1、Th2 活性的变化。以探讨 Th 细胞功能的

检测对于肺癌患者诊治的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究选择患者经病理及细胞学检查证实的晚期肺癌患者,其中男性 32 例,女性 24 例,年龄 39~72

[作者简介] 马学真(1964-),男,山东青岛人,副教授,研究生导师,主要从事恶性肿瘤的放化疗及生物治疗临床研究

岁,平均年龄为 54.3 岁,腺癌 26 例,鳞癌 30 例。病理分期按照 UICC 标准,均为 IIIb、IV 期患者。恶性胸腔积液均经病理组织学及细胞学证实。

1.2 实验方法^[5-6]

1.2.1 外周血 IFN- γ 测定

采用酶联免疫吸附—双抗体夹心法(ELISA)。将抗人 IFN- γ 单抗包被于酶标板上,标本和标准品中的 IFN- γ 会与单抗结合,未结合物将被洗去,加入生物素标记的抗人 IFN- γ ,它将与结合在单抗上的人 IFN- γ 结合而形成免疫复合物,多余的二抗被洗弃。加入链霉亲和素标记的辣根过氧化酶,与生物素结合,彻底洗去未结合物,加入显色剂,若反应孔中有 IFN- γ ,会有蓝色出现,加终止液变黄。在 450 nm 处测 OD 值,IFN- γ 浓度与 450 nm 处 OD 值之间呈正比,可通过绘制标准曲线求出标本中 IFN- γ 浓度。

1.2.2 外周血 IL-4 的测定

本实验采用双抗体夹心 ELISA 法(同 1.2.1)。

1.3 统计学处理方法

采用 SPSS 统计数据软件进行数据处理。

2 结果

2.1 晚期肺癌患者外周血及胸腔积液中 Th1、Th2 活性检测

从表 1 可见,晚期肺癌患者外周血 IL-4 的水平较正常人高($P < 0.05$)。IFN- γ 的水平略高于正常人,但统计上无差异;晚期肺癌患者胸腔积液 IL-4 的值较漏出液高($P < 0.05$),其 IFN- γ 的水平略高于漏出液,但统计上无差异($P > 0.05$)。以上结果提示,晚期肺癌患者以 Th2 免疫反应作模式为主。

表 1 晚期肺癌患者外周血及胸腔积液中 Th1、Th2 活性的检测

Tab. 1 The activity of Th1, Th2 in plasma and pleural effusion in patients with advanced lung cancer

Groups	n	IFN- γ (pg/ml)	IL-4(pg/ml)
Control(peripheral blood)	20	43.9 \pm 5.4	22.5 \pm 3.32 *
Lung cancer(peripheral blood)	26	79.4 \pm 2.1 *	232.1 \pm 12.8 *
Lung cancer (pleural effusion)	26	56 \pm 32 *	328 \pm 117 *
Leaking pleural effusion	20	51 \pm 26	40 \pm 21 *

* $P < 0.05$: Compared with each other in lung cancer

2.2 治疗前后外周血 Th1、Th2 活性的变化

从表 2 可以看出,疗效显著者,治疗后外周血 IFN- γ 、IL-4 的水平与治疗前比在统计学上无显著性差异;疗效不显著或病情进展者,治疗后外周血中 IFN- γ 的

水平较治疗前降低的而 IL-4 水平升高($P < 0.05$)。以上结果提示:疗效不显著或病情进展者,治疗后 Th2 功能增强。

表 2 疗效显著与疗效不显著的晚期肺癌患者治疗后外周血

Tab. 2 Th1 and Th2 in outstanding /non-outstanding curative effect of patients in post-treatment(n = 26)

Groups	Outstanding curative effect		Curative effect post-treatment	
	Non-outstanding	Pretreatment	Pretreatment	Post-treatment
IFN- γ (pg/ml)	56 \pm 32 *	179 \pm 49 *	56 \pm 32	48 \pm 11
IL-4(pg/ml)	328 \pm 117	276 \pm 103	328 \pm 117	376 \pm 103

* $P < 0.05$: Compared with each other in outstanding curative effect and non-outstanding curative effect

对晚期肺癌患者外周血 Th1、Th2 的活性与患者预后的关系分析显示:生存一年以上的晚期肺癌患者外周血 IFN- γ 为 117 \pm 154 pg/ml, IL-4 为 236.1 \pm 15.8

pg/ml,生存一年以下者外周血 IFN- γ 为 45.4 \pm 21.1 pg/ml, IL-4 为 287.5 \pm 68.7 pg/ml。由此看出,生存一年以上的晚期肺癌患者外周血 Th1 功能较生存一年以

下者明显提高 ($P < 0.05$), Th2 则明显降低 ($P < 0.05$)。

3 讨论

Th1、Th2 是辅助 T 淋巴细胞中的重要细胞亚群, Th1 细胞以表达 IL-2 和 IFN- γ 为主, 介导细胞免疫应答, Th2 细胞主要表达 IL-4、IL-6 和 IL-10, 介导体液免疫应答。本研究通过检测 IFN- γ 的水平间接反应 Th1 的活性, 检测 IL-4 的水平间接反应 Th2 的活性。结果表明, 晚期肺癌患者胸水与外周血中 Th1 的活性明显低于非癌症患者; 治疗效果不显著者 Th1, 功能进一步下降, 而且 Th1、Th2 功能与生存期也有明显的关系。

本研究结果表明, 晚期肺癌患者外周血 Th1 的值较正常人低, Th2 的值较正常人高, 其免疫应答模式是 T 细胞免疫应答下调、以 Th2 免疫应答为主的模式, 晚期肺癌患者细胞免疫功能低于正常人晚期肺癌患者胸腔积液 Th1 的活性较正常人低, 提示肺癌胸腔积液中 Th1 免疫应答功能较弱。恶性胸腔积液的局部 T 细胞免疫功能比非癌性胸腔积液胸腔积液低, 并发现肿瘤组织多分泌 Th2 类细胞因子, 因此, 机体处于 Th2 细胞因子优势状态是肿瘤免疫逃逸的机制之一, 肺癌患者胸腔积液局部细胞免疫功能明显低于非癌性胸腔积液, 胸腔积液中 Th1、Th2 可能成为鉴别癌性、非癌性胸腔积液的重要指标之一。

晚期肺癌患者胸腔积液与外周血 Th1、Th2 的变化具有一致性, 通过外周血 Th1、Th2 的检测可以间接反应胸腔积液 Th1、Th2 的水平及变化, 可以反应患者的细胞免疫功能与体液免疫功能。而外周血 Th1、Th2 的检测简便易行可以替代胸腔积液 Th1、Th2 的检测, 在临床上带来较大的方便。

不同治疗效果患者外周血中 Th1、Th2 检测结果表明, 疗效显著者, 治疗后外周血中 Th1 较治疗前增高, Th2 较治疗前减低; 疗效不显著或病情进展者, 治疗后外周血中 Th1 较治疗前减低、Th2 较治疗前增高。生存一年以上晚期肺癌患者外周血 Th1 较生存一年以下者明显提高, Th2 较生存一年以下者明显提高, 治疗前后外周血 Th1、Th2 的变化可以作为肿瘤治疗效果及判断预后的参考指标。

本组结果提示, Th1、Th2 能够正确反应肺癌患者与非肿瘤患者的差异, 还可以作为一个较重要的判断、推测预后的指标之一为指导临床工作^[7-8]; 晚

期肺癌患者胸腔积液与外周血中 Th1、Th2 的变化呈一致性, 血液检测比胸腔积液检测简单, 可以替代胸腔积液检测反应患者的抗肿瘤能力, 判断患者的预后, 为临床提供了检测的便利。体内辅助性 T 细胞亚群 Th1 - Th2 平衡状态直接影响肿瘤的发生、发展和转归^[1,5]。

本研究结果证明, 外周血辅助性 T 细胞(Th1、Th2)的活性在肺癌患者病程及预后判断方面具有一定价值; Th1、Th2 功能与生存期也有明显的关系; 提高 Th1 细胞的活性, 抑制 Th2 细胞过度激活, 继而改变机体 Th1 - Th2 平衡状态, 可能成为临床治疗恶性肿瘤的新思路。

[参考文献]

- [1] Ito N, Nakamura H, Metsugi H, *et al.* Dissociation between T helper type 1 and type 2 differentiation and cytokine production in tumor-infiltrating lymphocytes in patients with lung cancer [J]. *Surg Today*, 2001, 31(5): 390-394.
- [2] Yamazaki K, Yano T, Kameyama T, *et al.* Clinical significance of serum TH1/TH2 cytokines in patients with pulmonary adenocarcinoma [J]. *Surgery*, 2002, 131(1 Suppl): S236-241.
- [3] Jankovic D, Kullberg MC, Caspar P, *et al.* Parasite-Induced Th2 polarization is associated with down-regulated dendritic cell responsiveness to Th1 stimuli and a transient delay in T lymphocyte cycling cellular immunology and immune regulation [J]. *Immunol*, 2004, 173(4): 2419-2427.
- [4] Murakami H, Ogawara H, Hiroshi H. Th1/Th2 cells in patients with multiple myeloma [J]. *Hematology*, 2004, 9(1): 41-45.
- [5] To WC, Seeley BM, Barthel SW, Shu S. Therapeutic efficacy of Th1 and Th2 L-selectin-CD4⁺ tumor-reactive T cells [J]. *Laryngoscope*, 2000, 110(10 Pt 1): 1648-54.
- [6] Chen YM, Yang WK, Whang-Peng J, *et al.* An analysis of cytokine status in the serum and effusions of patients with tuberculous and lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2001, 31(1): 25-30.
- [7] Chechlinska M, Duma A, Swierkowska K, *et al.* Sera of lung cancer patients affect the release of Th1, Th2 and monocyte-derived cytokines, and the expression of IL-2Ralpha by normal, stimulated mononuclear cells [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2004, 9(1): 69-81.
- [8] Ito N, Nakamura H, Tanaka Y, *et al.* Lung carcinoma: Analysis of T helper type 1 and 2 cells and T cytotoxic type 1 and 2 cells by intracellular cytokine detection with flow cytometry [J]. *Cancer*, 1999, 85(11): 2359-2367.

[收稿日期] 2004-05-05

[修回日期] 2004-07-06