

· 临床研究 ·

社区肿瘤康复干预对农村乳腺癌患者机体免疫功能的影响

李明珂^{1,2} 翁晔² 翁美贞³ 傅永强¹ 李旭升¹¹金华职业技术学院医学院, 金华 321017; ²浙江中医药大学医学技术学院, 杭州 310053;³金华市金东区卫生健康局, 金华 321015

通信作者: 李旭升, Email: jhlxs@126.com

【摘要】 目的 观察社区肿瘤康复干预对农村乳腺癌患者机体免疫功能的影响。**方法** 以浙江省金华市金东区 46 例农村社区乳腺癌患者为研究对象, 采用随机数字表法将其分为对照组及观察组, 每组 23 例。2 组患者均常规给予乳腺癌相关知识宣教, 指导患者遵医嘱按时用药, 并予适当护理; 观察组在此基础上通过小组指导和个别指导方式给予社区肿瘤康复干预, 持续治疗 6 个月。于治疗前、治疗 6 个月分别测定 2 组患者体质指标、T 细胞亚群和 NK 细胞含量、免疫球蛋白及白细胞介素(IL)水平等。**结果** 与干预前比较, 干预后观察组患者体重指数(BMI)及体重均明显降低, 肺活量明显提高; 其外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 值、NK 细胞水平均明显升高; IgA、IL-1 及 IL-2 水平均明显升高, IL-6 水平明显下降, 上述指标较干预前差异均具有统计学意义($P<0.05$)。对照组上述指标干预前、后均无显著改变($P>0.05$)。**结论** 社区肿瘤康复干预能提高农村乳腺癌患者机体免疫功能, 有助于患者生活质量改善。

【关键词】 肿瘤康复; 乳腺癌; 免疫功能; 农村社区**基金项目:**浙江省医药卫生科技计划项目(2016KYB318)**Funding:** Zhejiang Medical and Health Science and Technology Project (2016KYB318)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.03.013

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 全球每年有近 120 万妇女被确诊, 并导致约 50 万女性死亡, 位居女性癌症死亡的首位^[1]。据相关研究证实, 罹患乳腺癌的患者其机体免疫监视及防御功能均已出现不同程度障碍^[2], 而单纯的临床治疗并不能很好地改善患者免疫功能及生存质量, 除传统的手术、化疗、放疗等手段外, 肿瘤康复干预也日益受到重视。本研究针对农村乳腺癌患者给予社区肿瘤康复干预, 并观察对其免疫功能的影响, 发现康复疗效显著。

对象与方法

一、研究对象及分组

依据浙江省金华市金东区妇联肿瘤信息登记系统的数据, 选取 2019 年 1 月至 2019 年 6 月期间金东区农村社区确诊并生存的乳腺癌患者 141 例, 患者纳入标准包括: 乳腺癌经临床诊断或病理检查确诊; 经临床规范化治疗 1 个月后; 具有农业户口或在农村社区居住达 6 个月以上; 能正确理解并完成书面问卷调查; 患者及其家庭成员知晓本研究, 并同意参加社区肿瘤康复干预。患者排除标准包括: 已转移复发或合并有其他恶性肿瘤; 合并心、肝、脑等器官或造血系统严重疾病; 有精神疾病史或家族史阳性等。本研究同时经金华职业技术学院医学伦理委员会审批(批号 2019016)。采用乳腺癌患者流行病学调查表分析其流行病学情况, 包括一般情况、疾病与治疗、康复与社会支持等方面; 该调查表格为自行设计, 具体内容参考文献[3]。共有 46 例乳腺癌患者入选, 采用随机数字表法将其分为观察组及对照组, 每组 23 例。

二、肿瘤康复干预

2 组患者均常规给予乳腺癌相关知识宣教, 指导患者遵医

嘱按时用药, 并予适当护理(如病情观察、饮食调整、心理及疼痛护理等), 同时根据患者对食物的喜好为其制订合理的饮食方案。观察组患者在上述基础上辅以 6 个月的社区肿瘤康复干预, 具体通过小组指导和个别指导两种方式完成。

1. 小组指导: 在当地社区卫生服务中心开展该工作, 以讲座、讨论等形式为主, 主要包括乳腺癌相关医学知识、心理健康及肿瘤康复训练要点等, 使患者理解各康复干预方法的理念、具体操作及预期效果等, 每月开展 1~2 次, 每次持续约 90 min, 共开展 8 次。

2. 个别指导: 根据患者个体及其家庭实际情况制订个性化方案, 由中、高级卫技职称医学院老师及经培训合格的医学生志愿者共同实施。个性化肿瘤康复干预措施包括康复教育、心理康复、运动康复等, 具体实施方案参见文献[3]。心理康复由持有心理咨询师证书的人员实施, 并通过网络随时提供咨询服务。电话访谈干预与现场交流干预交替进行, 每周至少开展 1 次, 每次持续约 0.5~1 h, 现场交流干预时要求家庭成员共同参与。

三、检测指标

于治疗前及干预 6 个月对 2 组患者进行检测, 其体质指标包括体重、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压、舒张压及肺活量等; 于清晨抽取患者空腹血 10 ml, 其中 5 ml 用乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝, 采用 EPICS XL 型流式细胞仪(美国产)测定 T 细胞亚群及 NK 细胞水平; 余 5 ml 制备成新鲜无溶血血清, 用于检测白细胞介素(interleukin, IL)及免疫球蛋白含量。免疫球蛋白测定采用 TBA-120FR 型全自动生化分析仪(日本产), 免疫球蛋白检测试剂盒购于北京中生北控生物科技股份有限公司; 白介素测定采

用 SN-695B 型智能放射免疫 γ 测量仪(上海产),白介素放免试剂盒购自北京北方生物技术研究所,上述各项检测均严格按照试剂盒说明书进行操作。

四、统计学分析

采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据分析,所得计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,经检验均符合正态分布,计量资料组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、入选患者基本情况分析

2 组乳腺癌患者(共 46 例)均为女性,对照组年龄 40~67 岁,平均(51.5 ± 4.2)岁;婚姻状况以已婚为主,占 91.3%;文化程度以初中水平居多,占 52.2%;家庭人口以 3 人较常见,占 56.5%;家庭年均收入 30000~50000 元占比为 87.0%;享有农村合作医疗者占 60.9%。观察组年龄 41~68 岁,平均(52.3 ± 4.4)岁;已婚者占 90.7%;初中文化程度者占 54.7%;家庭人口为 3 人的占 55.4%;家庭年均收入 30000~50000 元的占 90.1%;享有农村合作医疗者占 64.8%。2 组患者基本情况经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。另外研究期间观察组有 1 例患者外出务工,有 2 例不能坚持康复干预,最后共获取 20 例患者完整资料。

二、2 组患者体质指标比较

干预前 2 组患者各项体质指标组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。与干预前比较,干预后观察组患者 BMI 及体重均明显降低($P<0.05$),肺活量明显提高($P<0.05$);收缩压有下降趋势,舒张压有升高趋势,但差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组上述体质指标均较干预前无明显变化($P>0.05$);通过进一步组间比较发现,干预后观察组 BMI、体重均较对照组明显降低,肺活量较对照组明显增加,组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表 1。

三、2 组患者 T 细胞亚群及 NK 细胞情况比较

干预前 2 组患者 T 细胞亚群、NK 细胞水平组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。与干预前比较,干预后观察组患者 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 值、NK 细胞水平均明显升高($P<0.05$),而对照组上述细胞变化均无统计学差异($P>0.05$)。通过进一步组间比较发现,干预后观察组 CD_3^+ 细胞水平较对照组明显升高,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表 2。

四、2 组患者免疫球蛋白及白介素水平比较

干预前 2 组患者免疫球蛋白及白介素水平组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。与干预前比较,干预后观察组 IgA、IL-1 及 IL-2 水平均明显提高($P<0.05$),IL-6 水平明显降低,IgG 及 IgM 水平均无明显变化($P>0.05$),而对照组上述指标均无显著变化($P>0.05$)。通过进一步组间比较发现,干预后观察组 IgA 及 IL-2 水平均较对照组明显升高,组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。具体情况见表 3。

讨 论

近年来,我国乳腺癌发病率呈上升趋势,但死亡率相对稳定,甚至有所降低,这可能与乳腺癌病情进展相对缓慢、自然生存期较长、治疗手段不断改进等因素有关。有研究证实,恶性肿瘤患者往往出现免疫功能低下,其体液免疫及细胞免疫功能均减弱,如乳腺癌患者往往表现一定程度的原发性或继发性免疫功能缺陷,致使机体抗肿瘤免疫功能低下^[4]。采用肿瘤免疫治疗(cancer immunotherapy, CIT)能显著提高肿瘤的治疗敏感性,改善患者的生存质量并延长总生存时间^[5],因此乳腺癌术后患者在常规干预基础上应采取各种康复手段改善其自身免疫功能,以进一步提高治疗效果。

本研究通过小组指导与个别指导相结合的方式对农村社区乳腺癌患者开展综合肿瘤康复治疗,其干预措施主要包括康复讲座、康复教育、心理康复、运动康复等。本研究结果显示,观察组患者经社区肿瘤康复干预后,其 BMI 较对照组明显降低、

表 1 干预前、后 2 组患者各项体质指标结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	肺活量(ml)
对照组						
干预前	23	61.55±7.47	24.83±2.43	106.67±9.47	69.51±8.87	1950.7±583.6
干预后	23	62.36±7.59	25.32±2.46	106.57±8.98	70.21±7.93	2032.3±679.6
观察组						
干预前	23	61.87±7.61	24.76±2.42	107.46±9.63	68.37±8.52	1948.3±588.4
干预后	20	57.02±6.93 ^{ab}	22.21±2.40 ^{ab}	103.09±6.81	70.09±5.79	2523.3±669.7 ^{ab}

注:与组内干预前比较,^a $P<0.05$;与对照组干预后比较,^b $P<0.05$

表 2 干预前、后 2 组患者 T 细胞亚群及 NK 细胞情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	NK(%)
对照组					
干预前	23	64.14±4.07	28.73±3.26	1.10±0.48	17.38±4.01
干预后	23	63.27±4.84	30.03±3.92	1.22±0.53	18.88±4.77
观察组					
干预前	23	62.41±3.95	29.10±3.15	1.05±0.47	16.83±4.12
干预后	20	69.59±3.71 ^{ab}	31.70±4.77 ^a	1.32±0.25 ^a	19.92±4.65 ^a

注:与组内干预前比较,^a $P<0.05$;与对照组干预后比较,^b $P<0.05$

表 3 干预前、后 2 组患者免疫球蛋白及白介素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	IL-1(ng/L)	IL-2(ng/L)	IL-6(ng/L)
对照组							
干预前	23	15.58±3.74	2.13±0.91	1.84±0.61	0.47±0.23	1.96±0.71	0.56±0.31
干预后	23	15.84±3.35	2.06±0.76	1.83±0.75	0.53±0.21	2.03±0.66	0.53±0.28
观察组							
干预前	23	16.58±3.38	2.04±0.88	1.67±0.59	0.46±0.19	1.92±0.51	0.59±0.25
干预后	20	14.86±2.17	2.58±0.54 ^{ab}	1.93±0.53	0.59±0.14 ^a	2.63±0.46 ^{ab}	0.39±0.17 ^a

注:与组内干预前比较,^a $P<0.05$;与对照组干预后比较,^b $P<0.05$

肺活量显著提高,可见社区肿瘤康复干预可促进乳腺癌患者身体成分改善,增加氧吸入,加速机体新陈代谢。与干预前比较,干预后观察组患者外周血 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值及 NK 细胞水平均显著提高。从抗肿瘤免疫层面分析,T 细胞参与的细胞免疫对肿瘤细胞灭活具有重要作用,T 细胞亚群 CD₃⁺、CD₄⁺ 等阳性细胞含量可反映机体细胞免疫水平^[6];如 CD₃⁺ 细胞水平能反映机体细胞免疫功能总体状况;CD₄⁺ 细胞可分泌多种淋巴因子,能增强机体免疫应答效应,并协同其它免疫细胞共同发挥抗肿瘤作用;CD₈⁺ 细胞能减弱 B 细胞及 CD₄⁺ 细胞免疫功能,从而抑制抗体产生及细胞免疫,在免疫过程中具有负向调节作用;CD₄⁺/CD₈⁺ 比值能在一定程度上反映机体免疫水平,在正常情况下处于相对平衡状态。戴建刚等^[7]发现,乳腺癌患者与健康体检者或良性乳腺病患者比较,其血清 IgA 水平无明显差异,但 IgG 及 IgM 水平均显著升高,提示乳腺癌患者体液免疫增强,导致 IgG、IgM 水平异常;而 IgA 主要与机体黏膜防御有关,与乳腺癌的发生、发展关系不大,故其血清浓度基本维持不变。本研究发现观察组患者经干预后其 IgG 下降、IgM 升高,但与干预前差异无统计学意义($P>0.05$),可能与社区肿瘤康复干预能缓解患者 B 细胞功能亢进有关。经干预后观察组患者 IgA 水平明显提高,而 IgA 能与细菌或病毒表面抗原结合,防止病原在细胞膜表面吸附,从而抑制病原定植,对控制感染具有重要作用^[8]。IL-1 参与机体抗肿瘤生理过程,能调控并激活细胞免疫;IL-2 能诱导单核巨噬细胞增殖分化,增强其杀伤肿瘤细胞的效能,是重要的免疫调节关键因子;IL-6 是一种功能广泛的多效能细胞因子,部分肿瘤患者体内 IL-6 水平有一定程度升高,且与其病程、病情密切相关^[9]。与干预前比较,干预后观察组患者 IL-1 及 IL-2 水平均明显提高,IL-6 水平则显著降低,提示社区肿瘤康复干预能增强乳腺癌患者机体免疫功能;而 IL-6 水平降低可能与治疗后患者产生 IL-6 能力减弱有关,与张晔等^[10]报道结果基本一致。关于社区肿瘤康复干预的治疗机制可能包括以下方面:通过康复讲座及康复教育让患者了解疾病情况,增强其治疗信心,并让患者相互督促及鼓励,从而提高患者治疗依从性;心理康复干预有助于改善癌因性疲乏,帮助其转移心理压力,增强自尊感,缓解焦虑、沮丧等负性情绪,提高乳腺癌患者免疫功能及生活质量;另外运动康复干预有助于患者体温升高及新陈代谢加速,能促进白细胞生成并吞噬剿灭癌细胞,从而起到防癌、抑癌等作用。

综上所述,社区肿瘤康复干预能有效提高农村乳腺癌患者免疫功能,增强体质及抗病能力,改善患者整体生存质量,故对于乳腺癌患者除提供手术、放化疗等程序化临床干预外,还应以社区为基础开展早期肿瘤康复干预并构建肿瘤康复体系,以进一步提高肿瘤患者康复疗效。

参 考 文 献

[1] DiSipio T, Rye S, Newman B, et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(6): 500-515. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70076-7.

[2] Sterle HA, Nicoud MB, Massari NA, et al. Immunomodulatory role of histamine H4 receptor in breast cancer [J]. Br J Cancer, 2018, 120(7): 128-138. DOI: 10.1038/s41416-018-0173-z.

[3] 盛爱萍, 周向锋, 王小兵, 等. 农村社区乳腺癌患者生命质量及影响因素 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(13): 3308-3310. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.13.068.

[4] 赵丹, 王伏生, 路晓庆, 等. 乳腺癌免疫治疗中程序性细胞死亡受体 1 及其配体通路作用的相关研究进展 [J]. 中国医药, 2018, 13(7): 1106-1109. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2018.07.037.

[5] 徐小萌, 韩真真, 袁胜利. 乳腺癌免疫治疗新进展 [J]. 临床医学进展, 2018, 8(1): 47-52. DOI: 10.12677/ACM.2018.81009.

[6] 刘涛, 张清媛. 乳腺癌免疫治疗研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2016, 27(12): 799-804. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.10.A011.

[7] 戴建刚, 吴永丰, 李美. 乳腺癌患者肿瘤标志物、免疫球蛋白、TNF- α 和 hs-CRP 水平的变化及其临床意义 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(20): 2822-2825. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170926.004.

[8] 高翠红, 肖凤艳, 高庆双, 等. 乳腺癌患者的免疫功能分析 [J]. 实用预防医学, 2015, 26(2): 242-244. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.10.A011.

[9] 袁雁, 徐丹英. 塞来昔布对老年三阴性乳腺癌患者血清 IL-6 及 IL-8 的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(3): 40-42. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.03.11.

[10] 张晔, 石海英, 赵德芳, 等. IL-6、CCL-18 表达情况对乳腺癌病理诊断的相关性分析及其临床意义 [J]. 肿瘤药学, 2018, 6(1): 69-72. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2018.01.16.

(修回日期:2021-12-27)
(本文编辑:易 浩)