

心理干预对癌症患者免疫功能的影响*

王建平 林文娟^① 梁耀坚^② 蔺秀云
北京师范大学心理学院 (北京市 100875)

摘要 目的:通过心理干预前后免疫参数的变化,了解心理干预能否提高癌症患者的免疫功能。方法:运用病例对照实验设计,采用多因素综合分析统计方法,对120例(采集到血样者81例)患者进行比较研究。结果:化疗期间经心理干预后,患者的各项免疫参数均有不同程度的提高,NK细胞活性对心理行为的变化比较敏感,干预后明显提高;实验组免疫球蛋白三项指标化疗前后比较稳定,但对照组化疗后明显下降。癌症患者的愤怒表达和掩饰性性格特点与NK细胞活性显著相关,影响免疫功能的因素随免疫参数的不同而异,各种影响因素以综合作用为主,部分因素间交互作用明显。结论:心理干预对提高癌症患者的免疫功能起到一定作用,但其机制和稳定性有待进一步研究。

关键词 心理行为干预 免疫功能 癌症患者

中图分类号:R395 R392 文献标识码:A 文章编号:1000-8179(2002)12-0841-04

Effects of Psychological Intervention on Immunological Function in Cancer Patients

Wang Jianping Lin Wenjuan Freedom YK Leung et al

Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences

Abstract Objective: To examine the effects of the psychological intervention on immune function in breast and lung cancer patients during the chemotherapy. **Methods:** 120 (81 out of them got the blood sample) inpatients were randomly assigned to either intervention group or control group. Psychological and immune parameter variables in both groups were measured two times (before and after chemotherapy). **Results:** Immune parameters were increased in different levels and NK(natural killer) cell activity were more sensitive to psychological intervention and changed significantly after intervention compared with before intervention in patients who were intervention group. Serum immunoglobulins were stable during chemotherapy in intervention group, but decreased much after chemotherapy in control group. The factors influencing immune function were different among immune parameter and the influential way of factors was synthetic. **Conclusion:** These data suggest that there were some effects of psychological intervention on immune function in cancer patients, but its mechanism and stability need to be tested further.

Key words Cancer patients Psychological intervention Immune parameters

由躯体或心理应激诱导的免疫系统的改变,近十几年来已有大量报道^[1],揭示出各种形式的应激性生活事件、情绪障碍与免疫系统改变之间存在密切的关系^[2]。个体在经历应激后,NK细胞活性、数量

以及其它免疫指标发生明显改变^[3,4]。

心理行为干预对免疫功能会产生影响,但不同的免疫指标呈现出不一致的改变,而且持续的时间也不一样^[5-7]。一组医学生在考试前1个月接受催眠

* 本文课题受中国科学院知识创新工程 KSCX2-03 和国家自然科学基金资助 (编号 39830130)

① 中国科学院心理研究所 ② 香港中文大学心理学系

或放松训练,考试期间干预组和对照组 CD₄ 淋巴细胞的比例和 NK 细胞活性均有明显的降低,但干预组放松训练的频率与 CD₄ 细胞的比例变化有明显的关系,与 NK 细胞活性和 CD₈ 细胞的比例则未发现明显的关系。在考试刺激的诱导下,高度应激感的学生血清 IgA、IgG、IgM 明显升高,低应激感的学生则没有变化;应激诱导的血清 IgA、IgM 在应激消失的几星期后恢复正常,IgG 则只显示出正常化的趋势^[8]。

本研究假设,实施恰当有效的心理干预可以降低患者的心理应激失调,增加 NK 细胞的活性,同时观察血清免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 在心理干预前后的变化。

1 材料与方法

1.1 一般资料

120 例入组患者中,采集到血样者 81 例。全部患者均经病理确诊为肺癌或乳腺癌。年龄 ≥ 16 岁,卡氏功能状态(Karnofsky Performance Status, KPS)评分 ≥ 60 分,既往和目前均无精神疾病和意识障碍,特质焦虑评分在正常范围。

1.2 分组

采用随机对照的方法,将全部患者分为实验组(干预组)和对照组。实验组患者在住院期间接受心理干预,对照组患者除不接受心理干预外,其余条件均与实验组基本匹配。

1.3 免疫功能测定

1.3.1 NK 细胞活性测定 采用非可替肝素抗凝剂真空塑胶采血管,抽取静脉血 4ml,2 小时内送往中国卫生部工业卫生实验室。全部血样统一由该室采用乳酸脱氢酶(LDH)测定法完成^[9]。正常参考值:12±3.8。

1.3.2 免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 的测定 使用有分离胶的采血管,抽取静脉血 2ml。全部血样由中国医学科学院肿瘤医院检验中心免疫室完成。检验方法为单扩散法。正常参考值为 IgA:1.14~2.26,IgG:8.0~14.4,IgM:0.76~1.94。

1.4 简明心境问卷—简式(Profile of Mood States—short form:POMS—SF)英文版^[10]

POMS 是一个测查心境状态的标准工具,据报道是癌症患者对心理干预反应性的一个敏感指标。该问卷由 30 个形容词组成,包含 6 个分量表:紧张—焦虑(Tension—Anxiety:TA)、抑郁—沮丧(Depression—Dejection:DD)、愤怒—敌意(Anger—Hostility:AH)、疲乏—迟钝(Fatigue—Inertia:FI)、迷惑—混乱(Confusion—Bewilderment:CB)、精力—活力(Vigor—

Activity:VA)6 个分量表的和构成总分。前 5 个分量表和总分的得分含义为得分越高心情越不好,后一个分量表(VA)的得分含义为得分越高表明精力越充沛。该问卷的特点是简单快捷和方便,适用于肿瘤临床,目前应用很广^[10]。

1.5 测查时间

问卷测查与抽血时间均分两次进行:化疗前(入院后用药前),化疗后(用药结束 7 天内)。

1.6 干预方法、内容和实施

首先征得患者及家属的同意,建立良好的关系,使之积极配合。化疗前发给患者一册《情绪管理手册》,并引导阅读和组织讨论。每人各一盒放松磁带和意象想象磁带(必要时加催眠磁带),训练方式采取集中和个别相结合,每天坚持练习。放松练习与化疗同时进行,以降低患者全身包括内脏肌肉的张力,减少、减轻患者的恶心、呕吐反应;意象想象练习在患者每天用药结束后进行,每周集体练习 1 次。

2 结果

2.1 被试特征

120 例入组患者中,采集到血样的为 81 例。两组患者中以中年人为多,女性明显多于男性,受教育程度以中专、大专居多,对照组高中及高中以下者也占一定比例;大多数患者经历过化疗,近 80% 的肿瘤已转移,多数患者的功能状况比较好(KPS ≥ 80 分)。

2.2 实验组与对照组两组间均衡性比较

采用非参数统计中 Mann-Whitney *u* 检验方法对实验组与对照组两组间均衡情况进行检验。结果为实验组与对照组之间社会人口学资料、医疗和经济状况等各因素基本均衡,无显著性差异。

2.3 化疗前后两组被试免疫功能的因素间比较

取化疗前后实验组和对照组的免疫功能参数值,采用两因素混合实验的方差分析程序(MANOVA)进行因素间分析,结果见表 1。

表 1 化疗前后两组被试免疫参数的因素间分析

量表	实验组(n=46)		对照组(n=35)		F(df)	P
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后		
	$(\bar{x} \pm s)$		$(\bar{x} \pm s)$			
WBC	5.6±1.3	2.8±1.3	6.2±2.0	2.4±1.0	8.05(1,42)	0.006
NK	8.5±2.2	9.6±2.7	8.8±3.3	8.6±3.8	3.99(1,42)	0.048
IgG	9.8±1.9	10.7±1.3	10.0±1.0	9.0±1.2	8.28(1,24)	0.008
IgM	0.9±0.2	1.0±0.2	1.2±0.4	1.0±0.4	7.16(1,24)	0.013
IgA	1.5±0.3	1.4±0.3	1.3±0.4	1.1±0.3	1.37(1,24)	0.254

表 1 显示,除了 IgA 交互作用不明显外,其余指标的交互作用均显著。进一步简单效应检验结果如

下 NK 细胞活性化疗前后两组之间的交互作用明显,是由于化疗前后因素在组别(实验组与对照组)因素两个水平上的处理效应不一致引起的:实验组的简单效应显著 $F_{(1,42)}=4.97$; $P=0.031$ 。对照组的简单效应不显著 $F_{(1,42)}=0.19$; $P=0.669$ 。

WBC 总数化疗前后两组之间的交互作用非常明显 $F_{(1,99)}=8.05$; $P<0.01$;进一步简单效应检验结果也非常显著;实验组 $F_{(1,99)}=138.89$; $P=0.000$ 。对照组 $F_{(1,99)}=236.99$; $P=0.000$ 。

IgG 化疗前后因素在组别因素的两个水平上的影响不一致,实验组的简单效应不显著 $F_{(1,24)}=3.57$; $P=0.071$,对照组的简单效应显著 $F_{(1,24)}=4.72$; $P=0.040$;组别因素在化疗前后因素的两个水平上的作用也不一致,在化疗前的简单效应不显著 $F_{(1,24)}=0.11$; $P=0.743$,在化疗后的简单效应非常显著 $F_{(1,24)}=11.78$; $P=0.002$ 。

IgM 化疗前后两组之间的交互作用非常明显:实验组的简单效应不显著 $F_{(1,24)}=1.12$; $P=0.299$ 。对照组的简单效应非常显著 $F_{(1,24)}=7.10$; $P=0.014$ 。

2.4 影响免疫功能的多因素分析

取全体被试数值,在相关分析和回归模型观察的基础上,将 5 个免疫指标作为因变量分别进行多元回归分析,结果见表 2。

表 2 全体被试免疫功能影响因素的多元回归分析($n=120$)

因素	R ²	F	β	P
Y=NK				
治疗经历	0.035	4.307	-0.188	0.040
SF*	0.035	4.249	0.186	0.041
性别	0.050	6.205	-0.224	0.014
EPQL***	0.038	4.662	-0.162	0.033
AH**	0.064	5.363	0.328	0.006
VA**	0.114	4.977	-0.228	0.003
Y=WBC				
医疗费	0.061	7.637	0.247	0.007
SL*	0.043	5.340	-0.208	0.023
受教育程度	0.077	9.826	0.292	0.002
分化程度	0.115	7.631	-0.197	0.001
EPQE***	0.055	6.853	0.230	0.010
RF*	0.105	6.878	0.224	0.001
Y=IgG				
SF*	0.071	9.006	0.266	0.003
DD**	0.054	6.703	-0.232	0.011
Y=IgM				
转移	0.043	5.281	-0.027	0.023
PF*	0.113	14.970	0.290	0.000
Y=IgA				
AH**	0.051	6.328	0.226	0.013

* SF=social function SL=insomnia ,RF=role function ,
PF=physical function in QLQ-C30 ;
** AH=Anger-Hostility ,VA=Vigor-Activity ,
DD=Depression-Dejection in POMS-SF ;
*** EPQL=L 量表 ,EPQE=E 量表 ,

由表 2 见:进入 5 个免疫指标方程的因素大多数不相同,说明能够对 5 个应变量作最好解释的主要自变量是不同的。实验组被试结果与之类似(表略)。

3 讨论

肿瘤患者的免疫功能状态虽然不能直接反映对肿瘤的攻击力,但与肿瘤的发展和预后有一定的关系。许多因素对免疫功能会产生影响,长期的情绪压抑、各种化疗药物对患者的免疫功能有明显影响。本研究化疗前的患者 NK 细胞活性虽然基本在正常范围,但多数患者的测定值接近正常范围的低线。个别情绪严重失调的患者 NK 细胞活性非常低,经过心理咨询、放松练习等心理干预后,NK 细胞活性虽然没有恢复到正常值范围,但与其自身比较,上升幅度比较大。

本研究发现 NK 细胞活性对情绪的变化很敏感,其敏感性高于免疫球蛋白。对照组患者的免疫功能在化疗结束后的 1 周内,普遍下降(个别患者有升高);经过心理干预的大多数患者,在化疗结束 1 周内 NK 细胞活性升高或比较稳定(表 1);WBC 总数对化疗药物的抑制反应非常敏感,实验组和对照组两组 WBC 下降幅度有差别,对照组患者化疗后下降幅度明显大于实验组的下降幅度。两组患者免疫球蛋白三项变化不一致(表 1,2)。

许多研究已经证实,过高压抑情绪和不善于表达愤怒可引起免疫功能的下降,与肿瘤的发生有关。这一现象在本研究的多因素分析中也有所显示:愤怒量表(AH)与 NK 细胞活性和 IgA 显著相关,表明越容易表达愤怒者,NK 细胞活性和 IgA 水平越高;同时还发现,掩饰性(EPQL)得分与 NK 细胞活性和实验组患者的 IgA 显著相关,表明越不善于表达自己的真实感受,即掩饰性越强者,NK 细胞和 IgA 功能越低;而抑郁和焦虑下降的同时愤怒得分明显上升的患者,免疫改变是最明显的。真实地表达自己的感受,适度地表达愤怒是主张和挑战性的表达,有助于提高免疫功能。

综合上述对照研究的结果认为心理干预可以提高化疗期间肺癌和乳腺癌患者的免疫功能,尤其是 NK 细胞的活性。但本次研究是在干预期间测查的,这种变化能够持续多长时间,能否产生比较稳定的变化,仍须扩大样本和进一步追踪研究。

参考文献

- 1 王建平,林文娟.心理神经免疫学与癌症.国外医学肿瘤学分册,2001,28(5):364~366
- 2 Bryla CM. The relationship between stress and the development of breast cancer: a literature review. Oncol Nurs Forum,

1996,23(3):441~448

3 Guidi L, Tricceri A, Vangeli M, et al. Neuropeptide Y Plasma levels and immuno-logical changes during academic stress. *Neuropsychobiology*, 1999,40(4):188~195

4 Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome. *Am J Med*, 1998,105(3A): 35S~42S

5 Biondi M, Zannino LG. Psychological stress, neuroimmunomodulation, and susceptibility to infectious diseases in animals and man: a review. *Psychother Psychosom*, 1997,66(1):3~26

6 Tjemslund L, Sreide JA, Matre R, et al. Pre-operative [correction of Properative] psychological variables predict immunological status in patients with operable breast cancer. *Psychooncology*, 1997,6(4):311~320

7 Whitehouse WG, Dinges DF, Orne EC, et al. Psychosocial and Immune Effects of Self-Hypnosis Training for Stress Management Throughout the First Semester of Medical School. *Psychosom Med*, 1994,58:249~263

8 Maes M, Hendriks D, Gastel AV, et al. Effects of psychological stress on serum immunoglobulin, complement and acute phase protein concentrations in normal volunteers. *Psychoneuroendocrinology*, 1997,22(6):397~409

9 Lekander M, Furst CJ, Rotstein S, et al. Immune effects of relaxation during chemotherapy for ovarian cancer. *Psychother Psychosom*, 1997,66:185~191

10 王建平, 林文娟, 陈仲庚. 简明心境量表(POMS)在中国的试用报告. *心理学报* 2000,32(1):110~113
(2002-01-04 收稿 2002-05-06 修回)
(柏敏霜校对)

· 论著选登 ·

CAP MVP NP 三方案治疗非小细胞肺癌疗效比较

王学英 刘清俊 姚 璧 张 丽 刘广兰
山西省肿瘤医院干部病房 (太原市 030013)

中图分类号 R734.2 文献标识码 A 文章编号 :1000-8179(2002)12-0844-02

非小细胞肺癌 (NSCLC) 初诊时大约有 60%~70% 属于中晚期病例, 治疗手段主要以内科联合化疗为主。近年来, 由于肿瘤治疗研究不断进展, 抗癌新药长春瑞宾 (NVB) 及长春地辛 (VDS) 等药物的临床应用, 联合化疗方案的不断更新, 疗效随之明显提高^[1]。我科从 1995 年至 2001 年 6 月应用 CAP、MVP 及 NP 方案治疗晚期 NSCLC。现将 120 例总结报道如下。

1 材料与与方法

1.1 临床资料

全组 120 例按化疗方案的不同分 3 组, 1) CAP 组 56 例, 男 36 例, 女 20 例; 年龄 41~80 岁, 中位年龄 61 岁。病理诊断: 腺癌 30 例, 鳞癌 22 例, 腺鳞癌及肺泡癌各 2 例。临床分期: III 期 30 例, IV 期 26 例。2) MVP 组 30 例, 男 17 例, 女 13 例; 年龄 34~78 岁, 中位年龄 60 岁。病理诊断: 腺癌 16 例, 鳞癌 12 例, 大细胞癌 1 例, 肺泡癌 1 例。病理诊断: III 期 14 例, IV 期 16 例。3) NP 组 34 例, 男 21 例, 女 13 例; 年龄 38~73 岁, 中位年龄 62 岁。病理诊断: 腺癌 21 例, 鳞癌 11 例, 肺泡癌及大细胞癌各 1 例。临床分期: III 期 18 例, IV 期 16 例。全部病例 KPS 评分 > 60 分。

1.2 治疗方法

CAP 方案: 环磷酰胺 600mg/m², 静注, d1; 阿霉素 40mg/m² (吡喃阿霉素 50mg/m²), 静注, d1; 顺铂 80mg/m², d2~4 分次静滴。MVP 方案: 丝裂霉素 6mg/m², 静注, d1; 长春地辛 3mg/m², 静注, qd; 顺铂 80mg/m², d2~4 分次静滴。NP 方案: 诺维苯 25mg/m², 静注, qd; 顺铂 80mg/m², d2~4 分次静滴。上述方案 21 天为 1 周期, 连用 2~3 周期后进行评价。

1.3 疗效及不良反应评价标准

疗效按 WHO 标准, 完全缓解 (CR), 部分缓解 (PR), 无变化 (NC), 进展 (PD); 不良反应亦按 WHO 抗癌药物毒性反应分级 0~IV 级标准评价。统计学组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 近期疗效

CAP 方案有效率 32.12% (18/56), MVP 方案有效率 40.0% (12/30), NP 方案有效率 52.29% (18/34)。各方案不同组织学类型的疗效见表 1。三方案疗效: NP 与 CAP 方案比较 χ^2 值 = 3.853, $P < 0.05$, 有显著性差异。MVP 与 CAP、MVP 与 NP 方案比较均 $P > 0.05$, 无显著性差异, 各方案中腺癌与鳞癌疗效比较, 也无显著性差异。

(下转第 858 页)