

经皮穴位电刺激对围术期肺癌患者免疫功能的调节*

吴华星^{1,2} 孟德新¹ 王 坤³ 全丽娜⁴ 孔庆玲³ 张国莉⁵ 韩嘉晟¹ 李瑰贤² 李 钰⁶ 王国年^{3,6}

摘要

目的:探讨经皮穴位电刺激(TEAS)对单侧肺叶切除的围术期肺癌患者T淋巴细胞、NK细胞及相关细胞因子的影响。

方法:选择择期行肺癌根治术的患者40例,随机分为手术组和TEAS手术组。TEAS手术组从麻醉诱导前30min至术毕持续TEAS,术后连续3天行间断TEAS,手术组与TEAS手术组均于术前30min、术毕、术后1、3、5天检测外周血中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞的水平,CD4⁺/CD8⁺比值以及sIL-2R、IL-2、IFN- γ 、IL-10的浓度。

结果:与手术组相比,TEAS手术组术后1、3、5天CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值、NK细胞水平升高明显,术后3、5天CD8⁺、sIL-2R、IL-10的表达均明显降低,而IL-2、IFN- γ 的表达均明显升高($P < 0.05$)。

结论:经皮穴位电刺激可以增强围术期肺癌患者的免疫功能,减轻免疫抑制,并且能明显增强术后患者的镇痛效果,减少术后镇痛药的用量。

关键词 肺癌;经皮穴位电刺激;T淋巴细胞亚群;细胞因子

中图分类号:R734.2, R245 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2014)-08-0731-05

The regulation of transcutaneous electrical acupoint stimulation on immune function in perioperative patients with lung cancer/WU Huaxing, MENG Dexin, WANG Kun, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2014, 29(8): 731—735

Abstract

Objective: To investigate the effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation(TEAS) on T lymphocyte subgroup, natural killer cell(NK cells) and its related cytokines secretion in perioperative lung cancer patients undergoing lobectomy.

Method: Forty patients with pulmonary carcinoma were randomly divided into surgical group and TEAS surgical group. The patients in TEAS surgical group received TEAS stimulation for 30min from 30min before operation to 1, 2 and 3 days after operation. The levels of blood CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ ratio as well as NK cells, and the concentrations of sIL-2R, IL-2, IFN- γ and IL-10 were determined at 30min before operation, at the end of operation and at 1, 3 and 5 d after operation.

Result: The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio and NK cells in TEAS surgical group increased significantly at postoperative 1, 3 and 5 days compared with in surgical group. The expressions of CD8⁺, sIL-2R and IL-10 decreased significantly at postoperative 3 and 5 days, while the expressions of IL-2 and IFN- γ increased significantly($P < 0.05$).

Conclusion: TEAS may enhance the immune function of perioperative patients with lung cancer, strengthen the postoperative analgesia effect and reduce the analgesic consumption of postoperation.

Author's address Harbin Medical University Cancer Hospital, 150081

Key word lung cancer; transcutaneous electrical acupoint stimulation; T lymphocyte subgroup; cytokines

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.08.008

*基金项目:黑龙江省科技厅重大攻关课题(GB05C402-14);哈尔滨市科技创新人才(2013RFXJ031)

1 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内镜室,哈尔滨,150081; 2 哈尔滨工业大学机电学院; 3 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院麻醉科;
4 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院血液淋巴内科; 5 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胸外科; 6 哈尔滨工业大学生命科学与技术学院;
7 通讯作者

作者简介:吴华星,女,主任医师,教授; 收稿日期:2013-10-12

肺癌的发生和发展是个多阶段逐步演变的过程,其中最主要原因之一是患者本身存在着免疫功能失衡或下调,特别是抗肿瘤能力低下,其体内的T细胞活性降低、活化的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞数量减少,并且伴有免疫抑制。经皮穴位电刺激(transcutaneous electrical acupoint stimulation, TEAS)^[1]是将欧美国家的经皮电神经刺激疗法与中国的针灸相结合,以电刺激特定穴位代替了传统的针刺,通过皮肤将特定的低频脉冲电输入人体以治疗疾病的方法,具有无创性、易操作、方便、经济等优点。本研究将在围术期观察经皮穴位电刺激对肺癌根治术患者外周血T淋巴细胞亚群、NK细胞及相关细胞因子的影响,以探讨经皮穴位电刺激对肺癌患者免疫功能的调节,为临床提供有价值的参考资料。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院2011年6月—2012年6月期间收入院,经病理明确诊断的肺癌患者40例,根据美国ASA分级为I—II级,无严重高血压、心血管、肝、肾疾病,无肺功能障碍及使用血管活性药物,均于明确诊断后择期行单侧肺叶切除术,术中常规淋巴结清扫。将40例患者按入组的先后顺序根据简单随机化分组分为手术组和TEAS手术组,每组20例。TEAS手术组行穴位电刺激加常规全麻,术中保持穴位电刺激,术前签署经皮穴位电刺激患者知情同意书。手术组为常规全麻组,未加其他处理。

手术组与TEAS手术组性别、年龄、体重等一般情况的比较差异无显著性意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者一般资料的比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	性别(例)		淋巴结转移(例)		远处转移(例)		TNM分期(例)		
				男	女	无	有	无	有	II A期	II B期	III A期
手术组	20	57.9±6.9	67.6±10.4	9	11	16	4	20	0	6	10	4
TEAS手术组	20	51.6±9.5	60.5±12.5	10	10	14	6	20	0	7	8	5

1.2 麻醉方法

患者术前常规禁食水8—12h,均无术前用药,入室平卧后记录患者一般状况,如血压、心电图、心率、脉搏、氧饱和度、体温之后,开放上肢远端静脉通路,于L5—L6间隙行硬膜外穿刺,头侧置管用于术后镇痛。麻醉采用咪达唑仑(0.05—0.10mg/kg)、芬太尼(1—2μg/kg)、丙泊酚(1.5—2.5mg/kg)、顺苯磺阿曲库铵(0.15mg/kg)静脉诱导,气管双腔管插管后接麻醉呼吸机控制通气(潮气量8—10ml/kg,频率为10—16bpm),间断过度通气。麻醉维持采用0.5%—2%异氟烷,间断追加顺苯磺阿曲库铵。常规选用复方乳酸钠及胶体液静脉维持滴注。术后采用0.125%布比卡因和3.0μg/ml芬太尼行患者自控硬膜外镇痛(PCEA),负荷量3—5ml,背景剂量为3—5ml/h,患者自控镇痛(PCA)量为1ml/15min。

1.3 主要仪器和试剂

Facstar Plus流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司生产);酶标仪(美国宝特生产的ELX800)。APC标记的抗CD3单抗、FITC标记的抗CD4单抗、PE标记的抗CD8单抗、FITC标记的抗

CD16单抗、PE标记的抗CD56单抗、小鼠同型对照抗体均购自美国BD公司,ELISA试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司。

1.4 实验方法

1.4.1 流式细胞术:检测外周血中T淋巴细胞亚群及NK细胞的百分比,设立空白对照管、同型对照管、实验管。取100μl外周血分别加于流式管管底,取5μl荧光标记的CD4、CD8、CD3、CD3/CD56 CD16单克隆抗体于流式管管底,混匀后室温下避光孵育15min,同型对照管加入荧光标记的小鼠IgG同型对照抗体,空白对照管中不加;每管中加入2ml溶血素,涡旋后室温避光孵育10min;以1500r/min的速度离心5min,弃上清后,用PBS洗涤两次;1%的多聚甲醛300μl固定后上流式细胞仪进行检测。

1.4.2 酶联免疫吸附剂测定(ELISA法):检测外周血中sIL-2R、IL-2、IFN-γ、IL-10的浓度,严格按照ELISA试剂盒说明书进行操作,每次实验设计3个复孔。

1.5 经皮穴位电刺激方法

手术患者入手术室后,侧卧手术体位,TEAS手

术组从麻醉诱导前30min至术毕持续TEAS,术后连续3d行间断TEAS,每日1次,每次30min^[2]。电刺激所使用韩氏穴位神经刺激仪(Han's acupoint nerve stimulator, HANS),型号为LH202H(北京华卫),波形为疏密波,频率为2—100Hz混频刺激,电流从1mA开始逐渐加大,至患者能耐受又不产生不适感为度,变动范围4—12mA。取穴部位为双侧合谷穴、内关穴、后溪穴、支沟穴^[3]。

1.6 观察指标

分别于术前、术毕、术后1d、3d、5d取外周静脉血8ml,采用流式细胞术及ELISA法测定外周血中CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞水平,CD4⁺/CD8⁺比值以及血清中IL-2、IFN- γ 、IL-10的浓度,并采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评价患者术后12h、24h、48h的疼痛程度,记录术后镇痛药用量。

1.7 统计学分析

所有试验数据采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,组间性别、年龄、体重等一般情况的比较采用*t*检验,组间及组内免疫学指标的比较采用重复测量数据的方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者手术情况、VSA评分、麻醉药用量的比较

与手术组相比,TEAS手术组手术时间、术中失血量及术中输液量均无显著性差异,而VAS评分、术后麻醉药用量明显减少,术后住院天数缩短($P < 0.05$),见表2。

2.2 两组患者TEAS前后T淋巴细胞亚群、NK细胞及细胞因子的比较

手术组和TEAS手术组围术期CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞以及IL-2、IFN- γ 、IL-10、sIL-2R的比较见表3,两组患者术前各项指标的比较差异均无显著性意义,具有可比性。

与术前相比:手术组于术后1、3d,CD3⁺、CD4⁺、NK表达降低,术后3、5d,CD8⁺表达降低,术毕、术后1、3、5d,IL-2、IFN- γ 表达升高,术后1、3、5d,sIL-2R表达降低,术后5d,IL-10表达降低,差异均具有显著性意义($P < 0.05$);TEAS手术组术后1d,CD3⁺、CD4⁺、NK表达降低而术后5d则升高,术后1、3、5d,

表2 两组患者手术情况、VSA评分、麻醉药用量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	手术组(n=20)	TEAS手术组(n=20)
术中输液量(ml)	1680±282.05	1583±584.52
术中失血量(ml)	135.00±70.9	80.33±25.8
手术时间(h)	4.43±0.33	4.33±0.36
住院天数(d)	15.3±1.88	10.5±1.76 ^①
VAS评分		
术后12h	2.70±0.68	2.15±1.52
术后24h	2.40±0.79	2.10±0.74
术后48h	2.20±0.62	1.40±0.68 ^①
术后麻醉药用量(ml)		
术后12h	79±11	63±12 ^①
术后24h	121±16	104±13 ^①
术后48h	207±15	172±11 ^①

与手术组相比:① $P < 0.05$

CD8⁺、sIL-2R表达降低,术后3、5d,IL-10表达降低,术毕、术后1、3、5d,IL-2、IFN- γ 表达升高,差异均具有显著性意义($P < 0.05$),见表3。

与手术组相比:TEAS手术组术后1、3、5d,CD3⁺、NK细胞水平升高明显,而CD8⁺水平降低。术后3、5d,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-2、IFN- γ 水平升高明显,而IL-10、sIL-2R的表达均明显降低,差异均具有显著性意义($P < 0.05$),见表3。

3 讨论

在肿瘤患者细胞免疫的CD系统抗原中,CD3代表外周血中全部成熟的T细胞,两个亚群CD4为辅助性T淋巴细胞,识别由主要组织相容性复合体抗原MHC II类分子提呈的抗原肽,CD8是杀伤性T细胞、抑制性T细胞、迟发型超敏反应性T淋巴细胞的共同标记,识别由MHC I类分子提呈的抗原肽。在体内共同保持细胞免疫的平衡^[4]。NK细胞是一种与特异性免疫应答无关而表现为自然细胞毒活性的杀伤细胞^[5],是机体防御肿瘤的天然屏障,它能够直接杀伤、破坏和清除体内的肿瘤细胞。白细胞介素是一类在白细胞或免疫细胞之间相互作用的淋巴因子,在介导T、B淋巴细胞活化、增殖与分化中起重要作用,是保障机体执行正常免疫功能的T细胞生长因子^[6-7]。可溶性IL-2受体(sIL-2R)由IL-2诱导产生,可以和细胞膜表面的IL-2R竞争结合IL-2,作为一种竞争性结合因子,来抑制机体的免疫反应。有研究显示^[8-9],sIL-2R水平可以反映机体的细胞免疫状态,血清中sIL-2R的值愈高,机体的免疫

表3 刺激前后T淋巴细胞亚群、NK细胞及细胞内因子水平

($\bar{x} \pm s$)

指标/组别	术前	术毕	术后1d	术后3d	术后5d
CD3⁺(%)					
手术组	54.58±5.06	51.80±7.86	42.35±3.66 ^①	43.94±4.48 ^①	53.53±2.06
TEAS手术组	53.06±2.48	50.03±6.93	47.93±2.97 ^{①②}	52.54±4.72 ^②	60.42±5.58 ^{①②}
CD4⁺(%)					
手术组	46.26±4.26	40.28±5.24	32.87±4.37 ^①	33.10±3.04 ^①	43.03±4.25
TEAS手术组	44.91±4.75	41.75±5.18	33.60±4.76 ^①	43.76±3.58 ^②	49.62±4.38 ^{①②}
CD8⁺(%)					
手术组	43.15±5.18	43.38±6.07	45.24±4.62	39.71±3.18 ^①	39.96±2.53 ^①
TEAS手术组	42.67±4.96	41.21±5.54	38.73±3.57 ^{①②}	37.03±2.09 ^{①②}	35.10±1.51 ^{①②}
CD4⁺/CD8⁺					
手术组	1.07±0.32	0.92±0.22	0.81±0.16	0.83±0.18	1.07±0.31
TEAS手术组	1.05±0.37	1.01±0.34	0.86±0.14	1.18±0.26 ^②	1.41±0.33 ^{①②}
NK(%)					
手术组	12.62±2.04	12.95±2.31	6.52±1.08 ^①	8.25±1.37 ^①	11.82±1.09
TEAS手术组	13.51±3.17	15.60±3.62	9.86±1.32 ^{①②}	11.16±1.95 ^②	15.34±1.58 ^{①②}
sIL-2R(pg/ml)					
手术组	687.38±81.74	640.72±95.47	595.85±62.35 ^①	582.22±59.74 ^①	510.55±48.69 ^①
TEAS手术组	655.55±68.53	635.38±88.37	555.55±85.62 ^①	512.88±58.61 ^{①②}	410.27±52.13 ^{①②}
IL-2(pg/ml)					
手术组	141.06±38.52	185.85±30.39 ^①	265.56±58.21 ^①	208.60±33.86 ^①	230.73±33.25 ^①
TEAS手术组	148.89±41.38	173.67±66.37 ^①	241.79±46.84 ^①	278.92±32.83 ^{①②}	296.72±35.68 ^{①②}
IL-10(pg/ml)					
手术组	31.94±3.73	30.46±4.16	28.05±3.15	28.23±2.44	27.78±1.44 ^①
TEAS手术组	31.75±2.62	31.20±4.64	27.13±2.06	25.57±2.31 ^{①②}	23.02±2.69 ^{①②}
IFN-γ(pg/ml)					
手术组	64.85±24.36	77.31±26.09 ^①	94.68±32.37 ^①	115.03±32.62 ^①	112.04±26.31 ^①
TEAS手术组	62.52±23.81	85.91±30.21 ^①	101.69±36.51 ^①	125.73±36.78 ^{①②}	183.45±27.14 ^{①②}

与术前相比:①P<0.05;与手术组相比:②P<0.05

抑制愈严重。IFN-γ是由T细胞和自然杀伤细胞分泌的细胞因子,可以增强NK细胞、T淋巴细胞的活力,抗肿瘤细胞增殖、激活免疫细胞从而起到免疫调节作用^[10]。白细胞介素10(IL-10)作为一种多效价的细胞因子,可由多种细胞产生^[11],在肿瘤的发生和发展过程中具有重要的免疫调节作用,可以抑制T细胞分泌IFN-γ和IL-2,还能够以自分泌及旁分泌形式促进患者体内肿瘤生长,逃逸机体免疫监视^[12]。

在肺癌形成和发展的过程中肿瘤细胞可通过自分泌的形式分泌大量免疫抑制因子抑制淋巴细胞分化增殖,下调机体免疫反应,使得特异抗肿瘤效力下降^[13],手术切除无疑是临床治疗肺癌最有效的方法之一,消除肿瘤负荷可以减少其对机体免疫功能的抑制^[14]。本研究结果显示,两组术后CD3⁺、CD4⁺、NK细胞及IL-2、IFN-γ均呈现上升趋势,说明在解除恶性肿瘤负荷后,机体的免疫功能有所恢复,然而有学者认为^[15],手术创伤和应激反应会干扰免疫系统功能,破坏免疫系统平衡,激发机体产生包括神经、

内分泌、免疫及代谢等在内的一系列应激反应。韩济生院士经过多年研究^[16],肯定针刺疗法在医学上的应用,并在其基础上研发了新型的仪器设备,即韩式神经穴位刺激仪,在此基础上的TEAS,其镇痛作用已经得到公认^[17],同时对神经-内分泌-免疫网络系统也具有良性调节的作用。本研究结果显示,与手术组相比,TEAS手术组术后ASA评分降低,麻醉药用量减少,术后1、3、5d,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞水平升高明显,术后3、5d,CD8⁺、sIL-2R、IL-10的表达水平明显降低,而IL-2、IFN-γ的表达均明显升高(P<0.05)。可见对于肺癌所致的免疫抑制,TEAS能增加外周血中T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、NK细胞的百分比,恢复CD4⁺/CD8⁺的比值,提高T淋巴细胞及其亚群在外周血的比值及活性。同时,围术期持续施行TEAS可以促进脑啡肽、内啡肽、5羟色胺、去甲肾上腺素、强啡肽的释放,这些物质可促进淋巴细胞转化,甚至可以双向调节细胞因子的浓度,既能抑制亢进的免疫功能,又可

以促进低下的免疫反应^[18],使机体的免疫状态达到一个平衡的状态。而麻醉药用量的减少则可以减轻机体免疫功能的抑制作用^[19]。

综上所述,TEAS对围术期肺癌患者免疫功能具有正向调节作用,在肺癌患者围术期施行经皮穴位电刺激,能够显著提高患者免疫功能,尤其是细胞免疫功能,机体可以通过免疫效应机制发挥抗肿瘤作用,而且TEAS操作简便,价格便宜,因此在临床工作中兼顾整体又考虑到患者功能状态的情况下,TEAS都是一种较为理想的辅助治疗手段。

参考文献

- [1] 王明山,王玲,马福国.经皮穴位电刺激对上腹部手术病人七氟烷麻醉的影响[J].中国疼痛医学杂志,2011,17(7):420—422.
- [2] 梁洁,郑丽宏,王国年.经皮穴位电刺激对直肠癌根治术患者围术期T淋巴细胞免疫功能和术后镇痛效果的影响[J].中华麻醉学杂志,2008,28(3):208—210.
- [3] 马文,朱余明,周红,等.针药复合麻醉中不同频率电针对肺切除患者应激反应的保护作用[J].中国针灸,2011,31(11):1020—1021.
- [4] 张宏伟,吴昊.外周血CD4⁺CD8⁺T细胞研究进展[J].北京医学,2006,28(2):108—109.
- [5] Farag SS, VanDeusen JB, Fehniger TA, et al. Biology and clinical impact of human nature killer cells[J]. Int J Hematol, 2003, 78(1):7—17.
- [6] Kang TH, Mao CP, He L, et al. Tumor-targeted delivery of IL-2 by NKG2D leads to accumulation of antigen-specific CD8⁺ T cells in the tumor loci and enhanced anti-tumor effects[J]. PLoS One, 2012, 7(4):e35141.
- [7] Weiss JM, Ridnour LA, Back T, et al. Macrophage-dependent nitric oxide expression regulates tumor cell detachment and metastasis after IL-2/anti-CD40 immunotherapy[J]. J Exp Med, 2010, 207(11):2455—2467.
- [8] Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, et al. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review[J]. Rheumatology, 2011, 50(9):1700—1711.
- [9] 李德生,冯彪,伊利亚尔,等.贲门癌患者外周血T淋巴细胞亚群及细胞因子表达的变化[J].中华实验外科杂志,2012,29(8):1511—1513.
- [10] Shin EC, Ahn JM, Kim CH, et al. IFN-gamma induces cell death in human hepatoma cells through a TRAIL/death receptor-mediated apoptotic pathway[J]. Int J Cancer, 2001, 93(2):262—268.
- [11] Maynard CL, Weaver CT. Diversity in the contribution of interleukin-10 to T-cell-mediated immune regulation[J]. Immunol Rev, 2008, (226):219—233.
- [12] Zeng L, O'Connor C, Zhang J, et al. IL-10 promotes resistance to apoptosis and metastatic potential in lung tumor cell lines[J]. Cytokine, 2010, 49(3):294—302.
- [13] 张蓓,查小明.乳腺癌术后化疗对外周血T细胞亚群、NK细胞和Treg细胞的影响[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(6):553—555.
- [14] 沈春辉,车国卫.肺康复在肺癌围术期应用现状与进展[J].中国康复医学杂志,2011,26(7):686—688.
- [15] 徐美清,翟志敏,梅新宇,等.老年人食管癌和肺癌术前术后免疫状态的检测[J].中国临床保健杂志,2005,8(3):217—219.
- [16] 韩济生.针刺镇痛研究50年.针灸经络研究回顾与展望国际学术研讨会论文集,2010.1—2.
- [17] 方针,陈利芳,张婷.经皮穴位电刺激对促进剖宫产术后康复的作用[J].中国康复医学杂志,2011,26(6):583—584.
- [18] 王爱群,曹阳,彭亮,等.经皮穴位电刺激对严重烧伤患者术后免疫功能的影响[J].实用医学杂志,2010,26(17):3251—3253.
- [19] Lin JG, Lo MW, Wen YR, et al. The effect of high and low frequency electroacupuncture in pain after lower abdominal surgery[J]. Pain, 2002, 99(3):509—514.

第十一届全国骨科及运动创伤康复学习班通知

北京大学第三医院康复医学科,北京康复医学会骨科分会联合主办骨科康复系列学习班,本届学习班内容为脊柱脊髓伤病康复,2014年9月13—17日在北京举行。

学习班内容:脊柱脊髓解剖;脊柱脊髓康复进展;常见脊柱疾病及脊柱脊髓外伤手术治疗介绍;脊柱脊髓影像学诊断;颈椎疾病康复评定与治疗;腰椎疾病康复评定与治疗;脊髓损伤并发症及康复治疗;最新版脊髓损伤神经学分类国际标准及脊髓损伤后残存自主神经功能载录国际标准解读及使用培训。采取理论与实际相结合,临床与康复相结合,医师与治疗师相结合的授课方式。使学员既掌握相关骨科康复的理论,又能实际操作。适合骨科、康复科医师、康复治疗师参加。参加者获得国家继续教育 I 类学分 10 分,2014-16-00-376(国)。

联系人:北京大学第三医院康复医学科:张娟。邮编:100191。固定电话:010-82264595。移动电话:15611908376。传真:010-82265861。E-mail:bysykf@163.com。截止日期2014年9月6日。为保证学习效果限额80人,以报名先后为序。

北京大学第三医院康复医学科
北京康复医学会骨科分会