

· 论 著 ·

# 不同术后自控镇痛对老年宫颈癌患者术后免疫功能的影响

龚旭华<sup>1</sup>, 易斌<sup>2</sup>, 张序昊<sup>2</sup>, 李鹏<sup>2</sup>, 王丹<sup>3</sup>, 崔剑<sup>2△</sup>, 陶国才<sup>2</sup>

(1. 重庆市江北区第一人民医院妇产科 400020; 2. 第三军医大学西南医院麻醉科, 重庆 400038;

3. 第三军医大学西南医院妇产科, 重庆 400038)

**摘要:**目的 研究静脉自控镇痛(PCIA)与硬膜外自控镇痛(PCEA)对老年宫颈癌患者根治术后 T 细胞、NK 细胞的影响, 为选择合适的镇痛方式提供理论依据。方法 将 92 例老年宫颈癌患者根治术病例, 根据所使用的镇痛方式分为 3 组: PCIA 组(38 例), PCEA 组(36 例), 对照组(18 例)。在诱导麻醉前、手术开始 2 h、术后 6 h、术后 24 h、术后 3 d、术后 7 d 时间点上抽取外周静脉血检测血清 T 细胞亚群及 NK 细胞活性。结果 3 组病例在麻醉和手术后 NK 细胞活性明显下降、CD4 降低、CD8 升高, CD4/CD8 比值下降, 在术后 3 d 左右开始恢复, 术后 7 d 左右恢复接近诱导麻醉前水平。但 PCIA 组、PCEA 组相对对照组程度上要轻, 且恢复快, 尤其是 PCEA 组。结论 老年癌症患者术后应该积极采用术后镇痛, 方式上以 PCEA 方法更佳。

**关键词:** 宫颈癌; 免疫; 疼痛治疗

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.028

中图分类号: R737.33; R614.42

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)17-2312-02

## Effect of PCIA and PCEA on T lymphocyte, NK cell of cervical cancer

GONG Xu-hua, YI Bin, ZHANG Xu-hao, et al.

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, First Hospital of Jiangbei District, Chongqing 400020, China;

2. Department of Anesthesiology; 3. Department of Gynecology and Obstetrics,

Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract:** Objective To investigate the effect of PCIA and PCEA on T lymphocyte, NK cell of cervical cancer of old woman, to set the theoretic base for selecting reasonable methods of analgesia postoperatively. **Methods** 92 old patients with cervical cancer undergoing surgery were divided into three groups according to methods of postoperative analgesia: PCIA group (38 cases), PCEA group (36 cases) and the control group (18 cases). The venous blood was withdrawn for detecting T lymphocyte sub populations and activity of NK cell at preinduction, 2h after the beginning of operation, 6h, 72h and 7d after operation. **Results** After the beginning of anesthesia and surgery, the activity of NK cell, CD4 and the ratio of CD4/CD8 of all patients decreased markedly, CD8 increased. Recovery started at 72 h after operation approaching the level of preoperation. Opposited to the control group, PCEA and PCIA group showed the lesser changes on T lymphocyte and activity of NK cell, recovered more rapidly, especially in PCEA group.

**Conclusion** It is advised that the postoperative analgesia should be taken more enthusiastically in the patients with cancer.

**Key words:** cervical cancer; immune; analgesia

目前的研究认为老年癌症患者术前存在免疫抑制现象和自身免疫监视能力下降, 全身麻醉、手术创伤、术后疼痛导致其免疫功能进一步下降。由于老年患者的免疫功能与术后感染、残留肿瘤细胞的生长、转移等密切相关, 因此如何调节老年患者的围术期免疫功能方面的研究有着较重要的意义<sup>[1-3]</sup>。尽可能提高老年患者的生存率已经成为重要的研究课题。术后患者使用自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)对于减少各种疼痛并发症及提高患者舒适性有重要的意义。但是对于癌症患者, 存在两方面的矛盾: 一是术后疼痛对患者的免疫完整性有破坏性作用, 二是芬太尼、曲马多、吗啡、盐酸哌替啶等镇痛药物同样损害患者的免疫功能。本研究探讨静脉自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)与硬膜外自控镇痛(patient controlled extradural analgesia, PCEA)两种镇痛方法对老年宫颈癌患者手术术后免疫功能的影响, 旨在从免疫学角度为老年患者寻找最佳的术后镇痛方法提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择西南医院妇产科 2007~2010 年施行根治术的老年宫颈癌病例 92 例, 年龄 60~77 岁。ASA I~II

期, 术前均无化疗、放疗史, 均未使用过激素和免疫药物, 围术期所有病例未输血。排除同时患有心脏疾病(冠心病、风湿性心脏病、先天性心脏病等)、糖尿病、严重的肾脏疾病、血液疾病、严重的肝硬化伴腹水及术中中大出血等病例。根据患者自行选择镇痛方式分为 PCIA 组( $n=38$ )、PCEA 组( $n=36$ )、对照组( $n=18$ ); 3 组患者年龄、身高、体质量、手术类型以及生化检查结果(包括肾功能、肝功能、血常规、凝血四项等)等差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 并排除围术期输血的病例。

**1.2 麻醉管理** 术前禁食 8~10 h, 禁饮 4~6 h。术前 0.5 h 盐酸戊萘奎醚 0.5 mg 肌肉注射。入室后开放右侧颈外静脉, PCEA 组在胸 10~11 间隙进行硬膜外穿刺置管(硬膜外留管 3.5 cm)用于术后镇痛用。使用 Datex-ohmeda 7800 型麻醉机(美国)静吸复合麻醉。以氟芬合剂、咪唑安定 2 mg、硫喷妥钠 5 mg/kg、琥珀胆碱 1.5 mg/kg 行快速诱导麻醉。定容呼吸模式, 潮气量(VT)8~12 mL/kg, 保持呼气末二氧化碳分压( $P_{ET}CO_2$ )浓度在 35 mm Hg 左右。通过间断静脉注射芬太尼、维库溴铵, 持续吸入笑气( $N_2O$ )维持麻醉; 术中维持较合适的麻醉深度、血压水平, 通过中心静脉压(CVP)监测维持较稳定的

△ 通讯作者, 电话: 13883788139; E-mail: cuijian163@163.com。

血容量, 输液种类包括平衡液、羟乙基淀粉等。术毕停止用药, 自然清醒; 拔管指征: 呼唤能应, 吸空气 SpO<sub>2</sub> 在 92% 以上。

**1.3 镇痛方法** 采用 ACEMEDICAL0120 电子镇痛泵; PCIA 组: 配方包括芬太尼 0.7 mg、曲马多 500 mg、氟哌啶 5 mg、哌替啶 200 mg 加入 100 mL 生理盐水中, 负荷剂量为 1 mL, 连续背景输注剂量为 0.5 mL/h, 单次给药剂量每次 0.5 mL, 锁定时间 5 min。PCEA 组: 配方为 0.175% 罗哌卡因 250 mL, 复合剂量为 4 mL, 连续背景输注剂量为 4 mL/h, 单次给药剂量为每次 5 mL, 锁定时间 20 min。两组均使用到术后 3 d。

**1.4 检测方法** 在诱导麻醉前、手术开始 2 h、术后 6 h、术后 3 d、术后 7 d 时间点上抽取外周静脉血检测血清 T 细胞亚群及 NK 细胞活性。密度梯度离心法提取单个核细胞。NK 细胞活性测定采用 <sup>51</sup>Cr-释放法测定 NK 细胞活性。T 细胞亚群的检测采用 OKT 单克隆抗体的间接免疫酶法。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS12.0 软件进行统计学处理, 计量资料使用  $\bar{x} \pm s$  表示, 单因素方差分析同一指标不同时间的变化; 采用配对双尾 *t* 检验检测组间的差异; 计数资料采用  $\chi^2$  检验; VAS 评分采用秩和检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组的手术时间、VAS 评分比较** 所有病例均顺利完成手术, 手术时间、VAS 评分见表 1。

表 1 3 组的手术时间、VAS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	手术时间(h)	VAS 评分(12 h)
PCEA 组	36	3.2 ± 0.4	1.42 ± 0.2*
PCIA 组	38	3.1 ± 0.3	1.49 ± 0.3*
对照组	18	2.9 ± 0.2	6.22 ± 0.9

\*: 与对照组比较,  $P < 0.01$ 。

**2.2 PCEA 及 PCIA 组的 T 细胞亚群及 NK 细胞活性比较** 术前老年宫颈癌患者的 NK 细胞活性和 CD4 细胞活性比正常人明显低下, CD8 活性升高; 在麻醉后 2 h、术后 6 h, NK 细胞活性和 CD4 细胞活性进一步下降, 与术前比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组间无显著性差异。在多个时间点上, PCEA 组与 PCIA 组间比较, 差异也有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。术后 7 d 各指标恢复术前水平, 见表 2。

表 2 各组的 T 细胞亚群及 NK 细胞活性的变化 (PCEA 组  $n=36$ , PCIA 组  $n=38$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	术前	麻醉后 2 h	术后 6 h	术后 3 d	术后 7 d
CD4	PCEA 组	40.2 ± 3.7	36.6 ± 3.4#	33.4 ± 3.3*#	39.8 ± 3.4*	41.3 ± 4.3
	PCIA 组	39.9 ± 3.8	32.9 ± 3.8#	29.5 ± 3.3#	32.2 ± 3.5	40.2 ± 4.4
CD8	PCEA 组	24.2 ± 3.3	31.1 ± 3.4#	29.1 ± 3.7#	27.1 ± 4.0*	26.5 ± 5.6
	PCIA 组	26.8 ± 3.4	31.2 ± 3.5#	31.2 ± 3.1#	29.2 ± 5.1	26.2 ± 4.7
NK	PCEA 组	23.7 ± 3.6	24.0 ± 4.0	22.4 ± 1.7*#	22.6 ± 3.2*	23.1 ± 3.2
	PCIA 组	23.1 ± 3.7	24.1 ± 5.4#	20.3 ± 1.6#	19.4 ± 4.3	22.1 ± 2.2

\*: 与 PCIA 组比较,  $P < 0.05$ ; #: 与术前比较,  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

细胞免疫包括特异的 T 细胞介导的免疫和非特异的吞噬杀伤细胞作用, 通过直接杀伤, 释放淋巴因子等, 在机体免疫防御、免疫监视及免疫排斥中, 具有重要的作用。按功能和表面标志可将 T 细胞分为诱导-辅助性 T 细胞 (Ti/Th)、抑制性 T 细胞 (Ts)、杀伤性 T 细胞 (Tc) 以及迟发性超敏反应性 T 细胞。CD3 是所有 T 细胞表面的共同标志, CD4 是 Ti/Th 细胞的表面标志, 而 CD8 则存在于 Ts/Tc 细胞的表面。CD4 和 CD8 对机体的细胞免疫和体液免疫发挥重要的调节作用, 不仅在 B 细胞的抗体产生中分别起辅助及抑制作用, 而且在围手术期及术后抗感染可能也起着重要的作用; CD8 过高将抑制免疫反应; CD4/CD8 比值的降低更是疾病严重程度预后不良的重要标志。NK 是机体抗肿瘤防御功能的主要免疫细胞, 具有广谱的杀伤肿瘤细胞功能。

本研究发现术前老年宫颈癌患者的 NK 细胞活性和 CD4 细胞比正常人明显低下, CD8 升高, 原因主要与恶性肿瘤细胞产生的大量免疫抑制因子 (TDSF) 并在体内分布从而广泛抑制杀伤细胞群、强烈抑制 T 淋巴细胞和白介素-2 的诱导等因素有关。本研究发现麻醉后 2 h, 老年宫颈癌患者的 NK 细胞活性与 CD4 进一步下降, CD8 升高, CD4/CD8 比值下降, 与术前水平的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 说明手术创伤、芬太尼和醚类麻醉药有较强的免疫抑制作用。还发现术后 6 h、3 d、7 d 这 3 个时间点上, 两组在 NK 细胞和 CD4、CD8 分类上都开

始恢复, 在术后 7 d 接近术前水平。这说明术后恶性肿瘤患者免疫的受抑制程度与术后疼痛等因素相关, PCIA 和 PCEA 两种方式都适用于老年宫颈癌患者的术后镇痛, 既可以避免术后疼痛导致的各种并发症, 也可以使患者的免疫功能得到保护; 芬太尼等麻醉药物一方面可以导致机体 T 细胞介导的免疫功能和 NK 细胞功能受损, 另一方面麻醉药物又可以减轻疼痛刺激对 T 细胞、NK 细胞的抑制。

相比之下, 从免疫角度来讲, PCEA 方式 (使用 0.175% 罗哌卡因) 比 PCIA 更加适用于恶性肿瘤患者的术后镇痛 ( $P < 0.05$ ), 推测机制可能是 0.175% 的罗哌卡因对 NK 细胞和 T 细胞的影响小, 而 PCIA 所用的芬太尼、哌替啶、曲马多、氟哌啶等药物对 NK 细胞的活性和 T 细胞亚群存在一定的影响。麻醉药物直接作用免疫细胞并导致某些分子生物学的变化以及麻醉导致机体反应造成的免疫功能变化的具体效应机制上, 还没有一种较完善的学说。目前认为与患者的内分泌有关, 血浆中皮质醇与儿茶酚胺含量增加不但可抑制淋巴细胞 DNA 和 RNA 的合成并使淋巴细胞对丝裂原的反应性明显降低, 而且可以使循环中淋巴细胞重新滞留于淋巴结、骨髓、脾及胸腺, 致使循环中的血淋巴细胞明显减少<sup>[4-9]</sup>。

综上所述, 从免疫学角度考虑对于恶性肿瘤患者, 应该积极采用术后镇痛措施, 既可减少术后因为疼痛导致的各种并发症, 又可以有效的调节患者的免疫功能。在镇痛方式上, 最好选择使用 PCEA 方式。 (下转第 2316 页)

分,而且患儿拔管后述口渴不适,体温增加,不配合的患儿明显增加,然而不给予新斯的明拮抗残余肌松,拔管时间显著延长。本研究采用新斯的明加盐酸戊乙奎醚对抗残余肌松,并不影响患儿苏醒和拔管,虽然患儿心率有所下降,但无患儿心率低于 60 次/分,一般均在 80 次/分左右,没有患儿因心率超过 150 次/分而使用艾司洛尔,而单纯使用新斯的明拮抗全麻后残余肌松,有 7 例患儿因心率低于 60 次/分而使用阿托品,提示盐酸戊乙奎醚对 M<sub>2</sub> 受体具有一定的兴奋作用,可部分对抗新斯的明致心率过缓作用。值得一提的是使用新斯的明加盐酸戊乙奎醚配伍对抗小儿全麻后残余肌松,患儿拔管后安静配合,这与盐酸戊乙奎醚具有选择性 M<sub>1</sub>、M<sub>3</sub> 和 N<sub>1</sub>、N<sub>2</sub> 受体拮抗作用,对中枢和外周均有较强的抗胆碱作用,因而具有强大持久的中枢镇静和预防迷走神经反射的作用,也可有效抑制拔管引起的支气管痉挛等<sup>[8-9]</sup>。而且盐酸戊乙奎醚不影响内源性去甲肾上腺素的释放,从而不会产生拟交感神经作用使心率增快、血压升高,同时可通过中枢反馈而双向调节心率,部分解除迷走神经对心脏的抑制<sup>[10]</sup>,本研究也发现盐酸戊乙奎醚可部分对抗新斯的明引起的心率过缓。由此可见采用新斯的明加盐酸戊乙奎醚对抗患儿全麻后残余肌松作用可以部分对抗新斯的明导致的心率减慢,而且由于盐酸戊乙奎醚具有中枢镇静作用,因此患儿拔管后安静配合,利于患儿的恢复。

综上所述,新斯的明加盐酸戊乙奎醚用于小儿全麻后对抗残余肌松时是安全有效的,尤其是盐酸戊乙奎醚具有强大的中枢镇静作用,可使患儿安静合作,利用患儿恢复,值得在临床推广。

#### 参考文献:

- [1] 李艳,周晓莉,王保国. 新斯的明和阿托品用于肌松拮抗时对血流动力学的影响[J]. 首都医科大学学报,2003,24

(1):67.

- [2] 叶平安,朱银南. 实用麻醉药理学[M]. 西安:陕西科学技术出版社,1995:342.
- [3] 汤宏,杨学权,贾小林. 麻醉前应用盐酸戊乙奎醚对心率和血压的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2004,20(7):433.
- [4] Datté JY, Yapo PA, Kouamé-Koffi GG, et al. Leaf extract of *Caesalpinia bonduc* Roxb. (Caesalpinaceae) induces an increase of contractile force in rat skeletal muscle in situ [J]. *Phytomedicine*, 2004, 11(2-3):235.
- [5] 李景峰,郭富祥. 长托宁与东莨菪碱烧伤麻醉前用药对心率与体温的影响[J]. 实用药物与临床,2009,12(6):450.
- [6] 董蜀华,朱涤非,郑永群. 全麻术前静注盐酸戊乙奎醚的临床观察[J]. 临床麻醉学杂志,2009,25(10):879.
- [7] 高伟,倪文昌,周建权. 长托宁用于小儿腹腔镜手术麻醉前临床分析[J]. 中国现代药物应用,2009,3(20):125.
- [8] Xiao H, Liao Z, Meng X, et al. Effects of the selective muscarinic receptor antagonist penehyclidine hydrochloride on the respiratory tract[J]. *Pharmazie*, 2009, 64(5):337.
- [9] Han XY, Liu H, Liu CH, et al. Synthesis of the optical isomers of a new anticholinergic drug, penehyclidine hydrochloride (8018)[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(8):1979.
- [10] 郭李伟,冯文华,赖廷波. 长托宁伍用新斯的明拮抗维库溴铵残余肌松作用时对血流动力学的影响[J]. 广西医学,2009,31(11):1650.

(收稿日期:2010-03-25 修回日期:2010-06-25)

(上接第 2313 页)

#### 参考文献:

- [1] Jurkowski M, Trojnar W, Borman A, et al. Peripheral blood natural killer cell cytotoxicity after damage to the limbic system in the rat[J]. *Brain Behav Immun*, 2001, 15(1):93.
- [2] Page GG, Blakely WP, Eliyahu SB. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats[J]. *Pain*, 2001, 90(1-2):191.
- [3] Marfella A, Bilancio A, Polese C, et al. Urinary neopterin and kynurenine in patients submitted to surgical stress with different inhalational anesthetics (halothane or isoflurane)[J]. *Int J Immunopharmacol*, 1999, 21(7):423.
- [4] Mammoto T, Mukai M, Mammoto A, et al. Intravenous anesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2002, 184(2):165.
- [5] Shyong EQ, Lucchinetti E, Tagliente TM, et al. Interleukin balance and early recovery from anesthesia in elderly

surgical patients exposed to  $\beta$ -adrenergic antagonism[J]. *J Clin Anesth*, 2003, 15:170.

- [6] Hori Y, Ibuki T, Hosokawa T, et al. The effects of neurosurgical stress on peripheral lymphocyte subpopulations [J]. *J Clin Anesth*, 2003, 15:1.
- [7] Godbout JP, Chen J, Abraham J, et al. Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice following activation of the peripheral innate immune system[J]. *FASEB J*, 2005, 19(10):1329.
- [8] Lewis MC, Nevo I, Paniagua MA, et al. Uncomplicated general anesthesia in the elderly results in cognitive decline; does cognitive decline predict morbidity and mortality? [J]. *Med Hypotheses*, 2007, 68(3):484.
- [9] Chen J, Buchanan JB, Sparkman NL, et al. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system[J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(3):301.

(收稿日期:2010-03-25 修回日期:2010-06-25)