

· 论 著 ·

肺癌患者术后不同镇痛模式对免疫功能的影响

屈 强¹, 王 敏², 李 新³

(泸州医学院: 1. 附属医院麻醉科; 2. 病原生物学教研室; 3. 附属医院心胸外科, 四川 646000)

摘要:目的 观察不同镇痛模式对肺癌患者术后细胞免疫功能的影响。方法 将进行术后镇痛的肺癌患者 98 例随机分为: A 组间断肌注哌替啶; B 组术毕切口注射罗哌卡因后安放导管继续泵注罗哌卡因; C 组采用芬太尼加静脉镇痛(PCIA); D 组行自控硬膜外镇痛(PCEA); E 组行 PCIA。分别于麻醉前, 术毕, 术后 24、48、168 h 采血测定 CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞活性及 TNF- α 、IL-1 β 含量及 VAS 评分。结果 (1) 术后各组 CD4⁺、NK 细胞活性下降, CD8⁺ 活性升高; (2) TNF- α 、IL-1 β 含量各组均升高; (3) A 组患者 VAS 评分高于其他组。结论 肺癌患者术后行有效镇痛可改善免疫抑制, 通过外周神经机制镇痛的模式可能更为适宜。

关键词: 手术后; 镇痛; 免疫; 肺肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.013

中图分类号: R614.42; R734.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)23-3182-03

Effects of different postoperative analgesia model on immune function in patient with lung neoplasm

QU Qiang¹, WANG Min², LI Xin³

(1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Pathogenic Biology; 3. Department of Cardiothoracic Surgery, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To observe the effects of cellular immune function in patients with lung cancer by postoperative analgesia.

Methods Ninety eight patients with Lung cancer were randomly divided into five groups: patients were postoperative analgesia by intramuscular pethidine interruptably (group A), injection ropivacaine in incisional opening and continued to release ropivacaine with a special catheter in incision (group B), or venous injection fentanyl (group C), PCEA by ropivacaine and fentanyl (group D), PCIA by fentanyl (group E). At these time points: preanesthesia, operation end, and 24, 48, 168 h after operation, CD4⁺, CD8⁺, NK cell of blood samples were detected, and Serum TNF α and IL-1 β were measured. VAS scores were measured too. **Results** At postoperative time points, CD4⁺, NK cell were obviously down-regulated, and CD8⁺ was markedly increased. Serum TNF α , IL-1 β levels increased markedly in all groups after operation and VAS scores in group I was increased compared with others. **Conclusion** Postoperative active analgesia was protected immune function of patients, and maybe by peripheral neuromechanism was better beneficial.

Key words: postoperative; analgesia; immune; lung neoplasm

手术后急性疼痛是机体对疾病本身和手术所致组织损伤的一种复杂生理反应。研究发现, 疼痛作为应激本身对机体免疫功能有抑制作用, 镇痛治疗能缓解这种作用, 然而镇痛药物本身也可能导致免疫抑制。因此, 合理选择术后镇痛的方法可以改善免疫功能。本文拟探讨术后不同镇痛模式对肺癌患者免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择肺癌手术患者 98 例。ASA I ~ II 级, 年龄 43 ~ 66 岁, 男性 65 例, 女性 33 例, 随机分为 5 组, 采用不同的术后镇痛方法。排除术中输血患者。各组患者性别、年龄、体质量、肺癌分期均无差异。所有患者均签署知情同意书, 并经医院医学伦理委员会批准。

1.2 麻醉管理 均采用双腔气管插管全麻, 输注平衡液 5 mL/kg、6% 聚明胶胺 5 mL/kg 后诱导; 咪达唑仑 0.05 mg/kg、芬太尼 2 μ g/kg、阿曲库铵 0.5 mg/kg、异丙酚 1 mg/kg 行气管插管; 术中机械通气维持 P_{ET}CO₂ 为 30 ~ 40 mm Hg, 持续泵入瑞芬太尼 0.1 μ g/(kg · min), 异丙酚 100 μ g/(kg · min), 阿曲库铵 8 μ g/(kg · min)。术毕自然清醒拔管。

1.3 镇痛方法 A 组 (n=20) 据术后疼痛情况给予肌注哌替啶 1 ~ 2 mg/kg (间隔时间 4 ~ 6 h); B 组 (n=17) 采用术毕切口注射 0.5% 罗哌卡因 20 mL 后, 切口下安放特制导管继续泵注 0.25% 罗哌卡因 1 mL/h, 共 48 h; C 组 (n=14) 术毕切口注射

罗哌卡因后, 给予负荷量芬太尼 0.05 ~ 0.1 mg 后, 行静脉镇痛 (PCIA) (芬太尼 1 ~ 1.5 mg 加格拉司琼 6 mg 加生理盐水总量至 150 mL。背景剂量 2 mL/h, 单次剂量 (2 mL/15 min)); D 组 (n=18) 气管插管前行硬膜外穿刺 (T₇₋₈), 术毕行自控硬膜外镇痛 (PCEA): 0.125% 罗哌卡因加芬太尼 0.3 mg 加格拉司琼 6 mg 加生理盐水至 100 mL, 首次剂量 4 mL, 背景剂量 2 mL/h 单次剂量 2 mL/20 min); E 组 (n=24) 术后采用 PCIA, 药物配方同 C 组。

1.4 观测指标

1.4.1 分别于麻醉前 (T₀), 术毕 (T₁), 术后 24 h (T₂), 48 h (T₃), 168 h (T₄) 抽取中心静脉血, 采用流式细胞仪 (EPICS-XL 型, Beckman Coulter 公司) 免疫荧光标记技术 [藻红蛋白荧光素 (PE) 标记的抗人 CD4McAb, PE 标记的抗人 CD8McAb, CALTAG 公司, 美国] 测定 T 淋巴细胞亚群 (CD4⁺/CD8⁺), 采用酶联免疫斑点 (ELISPOT) 试剂盒 (CTL 公司, 美国) 测定 NK 细胞活性, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测试剂盒 (晶美生物工程有限公司) 测定血清 TNF- α 、IL-1 β 含量。

1.4.2 镇痛效果评估 采用视觉模拟评分 (VAS) 法评定镇痛效果, 记录术后 6、24 h 的 VAS 值。

1.5 统计学处理 用 SPSS13.0 统计软件处理数据, 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 样本率的比较采用 χ^2 检验, 组间比较采用配对样本 t 检验, 以 P < 0.01 为差异有统计学意义。

表 1 各组患者外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞活性各时相点变化情况($\bar{x} \pm s$)

检测项目	组别	T0	T1	T2	T3	T4
CD4 ⁺	A 组	33.42±6.32	29.43±5.31★	25.45±4.62★	20.34±6.22★	28.78±4.91★
	B 组	32.78±5.12	28.67±6.07★	26.43±5.53★	29.45±4.45*★	33.43±6.04*
	C 组	33.72±4.71	28.52±4.13★	27.08±6.72★	27.67±8.04*▲★	33.65±7.23*
	D 组	32.87±6.24	29.39±5.71★	28.12±5.36★	30.13±6.83*	32.98±5.94*
	E 组	33.34±7.32	30.32±4.15★	27.08±7.27★	26.89±6.51*▲★★	34.54±3.73*
CD8 ⁺	A 组	22.65±4.45	26.55±5.12★	28.33±4.74★	31.65±6.81★	23.78±7.22
	B 组	22.42±5.84	27.56±5.06★	29.02±3.77★	26.76±3.92*★	22.82±4.16
	C 组	23.02±4.53	28.02±4.84★	29.15±6.33★	27.78±2.67*★	22.87±5.58
	D 组	22.65±4.77	27.62±5.71★	27.76±4.83★	25.12±3.87*△★	22.87±5.22
	E 组	22.64±5.56	28.04±5.36★	30.32±5.82★	25.43±4.83*★	23.47±8.2
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	A 组	1.48±0.23	1.11±0.38★	0.90±0.43★	0.64±0.23★	1.21±0.54★
	B 组	1.46±0.32	1.04±0.24★	0.91±0.32★	1.06±0.23*★	1.46±0.33*
	C 组	1.46±0.24	1.02±0.31★	0.93±0.24★	1.00±0.34*★	1.47±0.21*
	D 组	1.45±0.35	1.06±0.42★	1.01±0.54★	1.20±0.26*▲★★	1.44±0.42*
	E 组	1.47±0.22	1.08±0.22★	0.89±0.26★	1.06±0.37*★★	1.47±0.27*
NK 细胞	A 组	20.33±2.76	16.43±3.56★	11.32±2.65★	10.09±3.45★	16.44±5.62★
	B 组	19.78±4.65	16.77±4.72★	15.24±6.32*★	14.32±3.04*★	20.32±5.08*
	C 组	21.09±5.76	17.06±5.12★	13.43±3.72▲★	12.11±4.67▲★	20.89±4.37*
	D 组	20.46±6.33	16.43±5.23★	15.22±6.03*△★	13.56±3.98*★	20.56±7.06*
	E 组	20.87±5.56	17.02±3.06★	14.52±4.17*★	12.87±4.08*▲★	21.08±5.76*

*: $P < 0.01$, 与 A 组比较; ▲: $P < 0.01$, 与 B 组比较; △: $P < 0.01$, 与 C 组比较; ☆: $P < 0.01$, 与 D 组比较; ★: $P < 0.01$, 与术前的比较。

表 2 各组患者外周血 TNF- α 、IL-1 β 含量各时相点变化情况($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

检测项目	组别	T0	T1	T2	T3	T4
TNF- α	A 组	18.15±3.12	34.42±7.23★	78.09±6.65★	70.56±7.74★	36.44±4.52★
	B 组	19.32±2.08	39.54±7.43*★	58.08±7.12*★	45.76±8.65*★	24.43±5.55*★
	C 组	19.23±4.21	40.42±5.54*★	62.45±5.87*★	55.43±4.67*▲★	23.59±8.43*★
	D 组	17.78±3.86	38.61±8.32*★	55.29±8.32*	50.23±8.65*▲★	22.78±5.16*★
	E 组	20.23±3.13	39.05±6.22*★	67.53. ±8.56*▲★★	53.43±6.89*▲★	33.45±7.18▲△☆☆
IL-1 β	A 组	35.32±3.45	57.46±6.65★	124.76±12.43★	98.54±13.23★	48.24±8.15★
	B 组	37.43±5.32	59.76±7.08★	88.54±14.32*★	80.32±11.42*★	40.18±5.18*
	C 组	34.25±6.36	61.08±8.54*★	90.57±10.54*★	85.54±13.64*★	39.56±7.74*★
	D 组	35.18±7.12	58.44±7.32★	96.83±13.22*★	80.32±11.08*★	41.23±8.62*★
	E 组	36.22±4.43	60.82±6.04★	109.48±9.07*▲△☆☆	89.45±12.14*▲☆☆	42.22. ±7.06*★

*: $P < 0.01$, 与 A 组比较; ▲: $P < 0.01$, 与 B 组比较; △: $P < 0.01$, 与 C 组比较; ☆: $P < 0.01$, 与 D 组比较; ★: $P < 0.01$, 与术前的比较。

2 结 果

A 组患者 VAS 评分均显著高于其他组 ($P < 0.01$)。CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞、TNF- α 、IL-1 β 变化情况见表 1、2。

3 讨 论

疼痛是机体的防御性机制中重要的预警环节,但强烈、长期的疼痛刺激也可能导致机体的应激反应紊乱和免疫功能抑制^[1],镇痛治疗能改善对免疫功能的抑制作用^[2],然而有效的镇痛不一定能有效地改善术后的免疫功能抑制^[3]。因此,适宜的术后镇痛模式对于手术后,尤其是在恶性肿瘤患者手术远期效果的影响中可能具有重要的意义。

CD4⁺ 和 CD8⁺ 对机体的细胞免疫和体液免疫发挥着重要的调节作用,CD4⁺/CD8⁺ 比值的降低更是疾病严重程度以及预后不良的重要标志,而 NK 细胞具有广谱的杀伤肿瘤细胞功能^[4]。术后疼痛治疗中,吗啡、芬太尼对免疫功能具有抑制作用,曲马多可能影响较轻微^[5-6];而区域阻滞镇痛能有效地改善细胞免疫功能^[7-8]。本研究结果显示,术毕及术后各组 CD4⁺、NK 细胞含量较麻醉前下降 ($P < 0.01$),而 CD8⁺ 含量较麻醉前升高 ($P < 0.01$),说明其免疫功能均有不同程度的抑制。A 组患者 VAS 评分显著高于其他组 ($P < 0.01$),而术后 168 h CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞活性只有 A 组未恢复至麻醉前

水平($P < 0.01$),似乎证实了镇痛不足与免疫功能抑制的相关性密切。然而以上观察指标在应用阿片类镇痛药的 C 组与 E 组中比较却未见显著差异,而应用外周神经阻滞机制(切口持续局部麻醉、硬膜外镇痛)的 B 组、C 组、D 组在术后 24、48 h 与使用静脉镇痛的 E 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),特别是行 PCEA 的 D 组与行 PCIA 的 E 组在术后 48 h 相对免疫的抑制显著减轻($P < 0.01$)。这似乎不能单纯用阿片类镇痛药对免疫的影响进行解释。

IL-1 β 、TNF- α 是重要的促炎性细胞因子,可间接反映创伤后机体应激和免疫功能的变化情况。本研究中,各组 TNF- α 、IL-1 β 的变化与 CD4 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 、NK 细胞的变化趋势相吻合。特别是在术后 24、48 h 时,D 组明显低于 E 组($P < 0.01$),结合 CD4 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 、NK 细胞的变化情况,证实了有效地镇痛不一定能有效地降低术后的应激和改善术后的免疫功能抑制。似乎可以提示在肺癌患者术后,不同的镇痛模式对患者的免疫功能影响可能有差异,通过外周神经机制作用的镇痛方式对于机体的应激功能和免疫功能可能更具有保护作用^[9]。然而,单纯阻滞切口镇痛(B 组)与行 PCIA(E 组)相比,在 VAS 评分和对免疫功能的影响各方面并无太大差异,这是否说明行 PCEA(D 组)阻断了胸腔的诸多有害刺激传入中枢才是保护免疫功能的外周机制的关键所在呢?此外,本研究结果显示,各组 VAS 评分和免疫保护作用并不呈现出同向或反向的相关变化关系,是否可能提示适度的镇痛才真正有益于机体的免疫保护?目前对于疼痛的评定标准尚不完善,影响了对结果的分析,这些均有待进一步深入研究。

综上所述,肺癌患者术后受各种因素限制,疼痛治疗采用的治疗药物和方法不尽一致,多模式镇痛已经成为发展趋势^[9]。肺癌患者术后有效镇痛可改善免疫抑制,不同的镇痛模式对免疫功能的影响有差异,寻求较适宜的组合方案可以提高围术期安全性和改善预后,通过外周神经机制镇痛的模式在保护免疫方面可能更具有优势,但其中许多环节尚待进一步的研究证实。

参考文献:

- [1] 肖建刚.全麻复合硬膜外麻醉应用于大型胸腹部手术的麻醉效果观察[J].海南医学,2009,20(7):31.
- [2] Page GG. Surgery-induced immunosuppression and postoperative Pain management[J]. A CAN Clin Issues, 2005, 16(2):302.
- [3] Valien JL, Hernando AN, Gascon AH, et al. Cellular immune response to 3 anesthetic techniques for simple abdominal hysterectomy[J]. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2007, 54(9):523.
- [4] 杨联云,赵世巧.肿瘤免疫治疗的研究进展[J].检验医学与临床,2007,4(5):392.
- [5] Liu Z, Gao F, Tian Y. Effects of morphine, fentanyl and tramadol on human immune response [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci[J]. 2006, 26(4):478.
- [6] 秦俊,易斌.芬太尼自控镇痛对食管癌根治术后 T 细胞、NK 细胞的影响[J].重庆医学,2008,37(4):416.
- [7] Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, et al. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy [J]. Anesth Analg, 2005, 101(5):1521.
- [8] 秦俊,邓清华,罗培海.食道癌根治术后 PCIA 影响免疫功能状态的临床研究[J].重庆医学,2006,35(23):2169.
- [9] Xing CY, Wu MY, Fan HP. Effects of different anesthetic and analgesic protocols on cellular immune function and stress hormone level in patients undergoing lobectomy for esophagus cancer[J]. Nanfang Yikedaxue Xuebao, 2010, 30(2):284.

(收稿日期:2010-06-06 修回日期:2010-07-02)

(上接第 3181 页)

Fourteen-Year experience of prenatal diagnosis of thalassaemia in Iran[J]. Community Genet, 2006, 9(1):93.

- [10] Liao C, Mo QH, Li J, et al. Carrier screening for alpha and beta-thalassemia in pregnancy: The results of an 11-year prospective program in Guangzhou Maternal and Neonatal hospital[J]. Prenat Diagn, 2005, 25(2):163.
- [11] 陈剑虹,林静吟.羊膜腔穿刺术在产前诊断珠蛋白生成障碍性贫血中的应用[J].国际医药卫生导报,2009,15(13):44.
- [12] 黄莹,李东明.改良羊水原位培养技术在产前诊断中的应用[J].广西医学,2008,30(12):1852.
- [13] 李坚,李冬至,廖灿,等.应用反向点杂交法产前诊断 β -珠蛋白生成障碍性贫血 375 例[J].中国优生与遗传杂志,

2007, 15(7):11.

- [14] Gibbons CA, Allanson J, Blaine SM, et al. Genetics: Preimplantation genetic diagnosis [J]. Can Fam Physician, 2010, 56(3):247.
- [15] Xu YW, Zeng YH, Deng J, et al. Preimplantation genetic diagnosis for alpha-thalassaemia in China [J]. J Assist Reprod Genet, 2009, 26(7):399.
- [16] 李军,殷和.珠蛋白生成障碍性贫血的诊断技术及进展[J].重庆医学,2009,38(7):864.
- [17] 吕福通,谢丹尼,陈一君,等.广西区计划生育服务网络开展珠蛋白生成障碍性贫血干预经验[J].中国计划生育学杂志,2009,19(4):241.

(收稿日期:2010-06-25 修回日期:2010-08-17)