

· 临床研究 ·

帕瑞昔布联合吗啡术后静脉镇痛对胃癌患者淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞活性的影响

李琼珍¹, 朱涛^{2△}, 唐亮²

(1. 贵阳医学院麻醉学教研室 550004; 2. 上海交通大学附属第一人民医院松江分院 201600)

摘要:目的 观察帕瑞昔布联合吗啡术后静脉镇痛对胃癌患者淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞(NK细胞)的影响。方法 选择胃癌根治术患者40例,随机分为帕瑞昔布联合吗啡镇痛组(PM组, $n=20$)和吗啡镇痛组(M组, $n=20$)。两组患者均接受相同的麻醉方法。术毕分别用帕瑞昔布联合吗啡和单纯吗啡行静脉术后镇痛,采用视觉模拟评分法(VAS)镇痛评分评价镇痛效果,并分别于麻醉前、术毕、术后24h及术后48h抽取静脉血,用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比值及NK细胞(CD16⁺、CD56⁺/CD45⁺)的变化。结果 两组患者术后VAS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者CD3⁺、CD4⁺淋巴细胞在术毕、术后24h及48h均较麻醉前明显降低($P<0.05$),两组患者的NK细胞(CD16⁺、CD56⁺/CD45⁺)、CD4⁺/CD8⁺在术毕及术后24h也低于麻醉前($P<0.05$)。CD8⁺在各时点变化差异无统计学意义($P>0.05$)。与M组相比,PM组在术后24hNK细胞(CD16⁺、CD56⁺/CD45⁺)、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显增高($P<0.05$);PM组在术后48hNK细胞(CD16⁺、CD56⁺/CD45⁺)、CD4⁺/CD8⁺已恢复到麻醉前水平($P>0.05$),而M组仍处于较低水平($P<0.05$)。结论 帕瑞昔布联合吗啡和单纯吗啡术后镇痛都取得良好的镇痛效果,但前者更有利于胃癌患者术后细胞免疫功能的恢复。

关键词: 胃肿瘤; 淋巴细胞; 免疫; 术后镇痛

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.06.018

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)06-0564-03

Effect of postoperative analgesia with parecoxib combined with morphine on T-lymphocyte subsets and natural killer cells in patients with gastric cancer surgery

Li Qiongzhen¹, Zhu Tao^{2△}, Tang Liang²

(1. Department of Anesthesiology, Guiyang Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China;

2. Songjiang Branch Hospital, First Affiliated People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201600, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of postoperative analgesia with parecoxib combined with morphine on T-lymphocyte subsets and natural killer cells in the patients with gastric cancer surgery. **Methods** Forty patients undergoing gastric cancer surgery were randomly assigned into two groups: group FM and M. All patients were given the same anaesthetic techniques. Then the patients received post-operative analgesia with parecoxib combined with morphine in the group FM after operation but only morphine in the group M. The analgesic effects of three groups were estimated with VAS score after operation in different time points. Blood samples were collected before induction of anaesthesia and at 0h, 24h, 48h after operation, respectively. The T-lymphocyte subsets and natural killer cells(NK) were measured by flow cytometry. **Results** There was no significant difference in visual analogue scal(VAS) between the group FM and M. In both groups, the amounts of CD3⁺, CD4⁺ lymphocyte were decreased significantly at 0, 24, 48h after operation than before anaesthesia ($P<0.05$). the amounts of NK cells(CD16⁺, CD56⁺/CD45⁺) and CD4⁺/CD8⁺ also were decreased significantly at 0h and 24h after operation than before anaesthesia ($P<0.05$). The CD8⁺ lymphocyte had no difference in every time point ($P>0.05$). Compared to the group M, the amounts of NK cells(CD16⁺, CD56⁺/CD45⁺), CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were increased significantly at 24h after operation ($P<0.05$). In the group PM, the amounts of NK cells(CD16⁺, CD56⁺/CD45⁺) and CD4⁺/CD8⁺ were recovered to preanaesthesia level at 48h ($P>0.05$), while in the group M, it was still lower than preanaesthesia level ($P<0.05$). **Conclusion** Postoperative analgesia with parecoxib combined with morphine or with morphine alone shows a similar postoperative analgesic effect in inpatients undergoing gastric cancer surgery, but the former is more beneficial to recover the cell-immunity of the patients suffering gastric cancer surgery.

Key words: gastric neoplasms; lymphocyte; immunity; postoperative analgesia

疼痛可抑制T细胞增殖反应,明显抑制自然杀伤细胞(NK细胞)活性,引起术后感染加重和肿瘤转移^[1]。胃癌患者免疫功能低下,围术期保持患者免疫功能状态稳定对于控制术后感染、预防肿瘤扩散等具有重要意义。吗啡是经典的术后镇痛药物,不仅它本身对免疫系统有广泛的抑制作用,还能增加癌症手术患者肿瘤转移的风险^[2-3]。帕瑞昔布(商品名为特耐)为选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂,其对免

疫功能的影响尚有待研究,本研究旨在观察帕瑞昔布联合吗啡术后静脉镇痛对胃癌患者淋巴细胞亚群和NK细胞的影响,以期从免疫学角度为胃癌患者术后的镇痛方式提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择择期行胃癌根治术患者40例,男25例,女15例;年龄40~70岁;体质量42~75 kg;美国麻醉医师协会(ASA)分级为I~II级;术前均未接受放疗、化疗及免疫抑

制药物治疗。有严重消化道溃疡、血液系统疾病、肝肾功能严重异常、严重高血压、非甾体抗炎药过敏史、阿司匹林哮喘史,以及正在使用依洛沙星、洛美沙星、诺氟沙星的患者排除在本研究之外。将患者随机分为帕瑞昔布联合吗啡镇痛组(PM组)与吗啡镇痛组(M组):PM组于术前 30 min 静脉注射帕瑞昔布 40 mg(于 0.9%氯化钠注射液 2 mL 中,配成无色透明的液体),术后距第 1 次给药 12 h 再静脉注射帕瑞昔布 40 mg;M组于术前 30 min 静脉注射 0.9%氯化钠注射液 5 mL,术后距第 1 次给药 12 h 再静脉注射 0.9%氯化钠注射液 5 mL,每组各 20 例。两组患者术后均以吗啡行患者自控静脉镇痛(PCIA)。

1.2 方法

1.2.1 麻醉及镇痛方式 两组患者术前 30 min 均肌注鲁米钠 100 mg、阿托品 0.5 mg,入手术室后常规开放上肢静脉输液,麻醉前予林格液 6~8 mL/kg。用多参数监护仪(Datex-Ohmeda)连续监测血压(BP)、心电图(ECG)、脉搏血氧饱和度(SpO₂),呼气末二氧化碳分压(PETCO₂),麻醉诱导用咪达唑仑 0.03 mg/kg、丙泊酚 2 mg/kg、芬太尼 3 μg/kg、顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg。气管插管后,用麻醉机(Drager-primus)控制呼吸(潮气量 8~12 mL/kg、呼吸频率 12~14 次/分、吸呼比为 1:2)。术中视手术情况间断静脉注射芬太尼、顺式阿曲库铵和气管内吸入七氟烷维持麻醉深度。手术至关腹后、开始缝合皮肤时开始接镇痛泵。镇痛配方为吗啡 1 mg/kg,加甲氧氯普胺 10 mg,氟哌利多 1 mg,用生理盐水稀释至 100 mL。镇痛泵参数设定:负荷量为吗啡 2 mL,持续输注量 2 mL/h,PCA 量 2 mL,锁定时间为 30 min。

1.2.2 观察指标 术后 4、24、48 h 用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评估镇痛效果,评分小于 3 分为优,3~4 分为良,≥5 分为差。于麻醉前、术毕及术后 24、48 h 4 个时间点抽外周静脉血 2 mL 用流式细胞仪(美国 BD 公司 FACS)检测 T 淋巴细胞亚群、T 淋巴细胞分化抗原(CD3⁺)、辅助性 T 细胞(Th, CD4⁺/CD3⁺)、抑制性 T 细胞(Ts, CD8⁺/CD3⁺)、

CD4⁺/CD8⁺ 比值及 NK 细胞(CD16⁺、CD56⁺/CD45⁺)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 11.5 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本的 *t* 检验,组内不同时间观察点比较采用重复测量方差分析,计数资料采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及术后镇痛 VAS 评分 两组患者间性别、体质量、年龄、手术时间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。两组患者术后不同时间 VAS 镇痛评分比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。两组术后 24 h 吗啡用量为 FM 组(28.9 ± 6.1),M 组(33.7 ± 6.4),FM 组吗啡用量明显小于 M 组(*P* = 0.02)。

2.2 流式细胞检测结果 两组患者的 CD3⁺、CD4⁺ 术毕及术后 24 h 和 48 h 均较麻醉前明显降低(*P* < 0.05),两组患者的 NK 细胞(CD16⁺、CD56⁺/CD45⁺)、CD4⁺/CD8⁺ 术毕及术后 24 h 也低于麻醉前(*P* < 0.05)。CD8⁺ 细胞各时点变化差异无统计学意义(*P* > 0.05)。与 M 组相比,PM 组在术后 24 h NK 细胞(CD16⁺、CD56⁺/CD45⁺)、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 明显增高(*P* < 0.05);PM 组在术后 48 h NK 细胞(CD16⁺、CD56⁺/CD45⁺)、CD4⁺/CD8⁺ 已恢复到麻醉前水平(*P* > 0.05),而 M 组仍处于较低水平。

表 1 两组患者一般情况($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	年龄(岁)	体质量(kg)	手术时间(min)
PM 组	59.9 ± 7.5	55.9 ± 7.7	148.6 ± 18.5
M 组	61.1 ± 6.7	56.3 ± 5.2	160.0 ± 19.8

表 2 两组患者不同时间点 VAS 评分($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
PM 组	2.3 ± 1.1	1.9 ± 0.9	1.9 ± 1.0
M 组	2.4 ± 1.1	2.1 ± 1.2	2.0 ± 0.9

表 3 两组术后静脉镇痛对 T 细胞亚群和自然杀伤细胞活性的影响($\bar{x} \pm s, n=20, \%$)

指标	组别	麻醉前	术毕	术后 24 h	术后 48 h
Tcell(CD3 ⁺)	FM 组	51.40 ± 6.61	47.00 ± 6.78*	46.75 ± 6.42*#	47.05 ± 6.67*
	M 组	51.80 ± 7.12	46.95 ± 6.53*	42.85 ± 5.68*	43.50 ± 6.71*
Th(CD3 ⁺ 、CD4 ⁺)	FM 组	32.65 ± 6.04	28.65 ± 4.73*	25.40 ± 3.46*#	27.45 ± 3.47*
	M 组	32.40 ± 5.62	28.50 ± 4.69*	23.15 ± 2.74*	27.25 ± 3.39*
Ts(CD3 ⁺ 、CD8 ⁺)	FM 组	20.30 ± 6.74	18.05 ± 3.66	17.90 ± 7.64	18.45 ± 5.84
	M 组	19.10 ± 9.01	18.60 ± 8.52	18.85 ± 6.60	18.90 ± 4.04
Th/Ts(CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	FM 组	1.72 ± 0.79	1.28 ± 0.53*	1.26 ± 0.54*#	1.33 ± 0.54
	M 组	1.76 ± 0.78	1.32 ± 0.53*	1.01 ± 0.13*	1.21 ± 0.11*
NKcell(CD16 ⁺ 、CD56 ⁺)	FM 组	34.00 ± 6.61	27.35 ± 3.69*	25.05 ± 3.82*#	30.75 ± 5.57
	M 组	32.75 ± 4.44	23.90 ± 5.51*	20.65 ± 5.46*	28.75 ± 5.10*

*: *P* < 0.05,与麻醉前比较; #: *P* < 0.05,与 M 组比较。

3 讨论

虽有研究表明,鞘内注射吗啡对腹部手术后疼痛治疗非常有益,但出现剂量依赖性 NK 细胞活性抑制^[4],吗啡引起的 NK 细胞活性抑制主要由伏核壳来调节^[5]。Thawatchai 等^[6]

报道,术前给予帕瑞昔布 20 mg 可以明显减少术后阿片类药物用量。帕瑞昔布减少吗啡的用量是呈剂量依赖性的^[7]。这充分体现了术后多模式镇痛的优势,即减少阿片类药物的应用。

T 细胞亚群和 NK 细胞在免疫监视、杀伤靶细胞及免疫调

节方面具有极重要的作用, T 淋巴细胞按细胞表面抗原分为 CD4⁺ 细胞和 CD8⁺ 细胞等, 按免疫功能分为辅助性 T 细胞 (Th)、抑制性 T 细胞 (Ts) 和细胞毒 T 细胞 (Tc) 亚群。CD3⁺ 是成熟 T 细胞的表面标志, CD4⁺ 分子表达 Th 细胞表面, CD8⁺ 分子多表达在 Ts 和 Tc 细胞表面。T 淋巴细胞 CD4⁺/CD8⁺ 比值是反映机体免疫功能紊乱的敏感指标, 当机体免疫功能受到抑制时, CD4⁺ 下降, CD8⁺ 上升, 二者比值减少^[8]。NK 细胞也是重要的淋巴细胞亚群, 是机体天然免疫的主要细胞, 是肿瘤免疫中的第一道杀伤防线^[9]。

本研究发现, 术毕患者的 NK 细胞活性与 CD4⁺/CD8⁺ 比值下降, 说明手术创伤、全身麻醉和疼痛可导致免疫功能的进一步下降。两种镇痛模式用于胃癌患者的术后镇痛, 都能避免术后疼痛导致的各种并发症。但帕瑞昔布联合吗啡比单纯吗啡更适于胃癌患者术后静脉镇痛。有研究表明, COX-2 作为前列腺素合成的限速酶, 与胃癌发病密切相关, 可以作为胃癌标志物^[10]。COX-2 高表达使其催化产物前列腺素 E2 (PGE2) 增加, PGE2 可抑制具有免疫调节功能的淋巴因子的产生, 并抑制 T 细胞增殖, 抑制 T 细胞和 NK 细胞的活性, 从而使机体免疫监视功能下降, 细胞杀伤能力降低, 帮助肿瘤细胞逃避免疫监视^[11]。已有实验证实, 应用选择性 COX-2 抑制剂 (cyclooxygenase-2 inhibitors, COXIBs) 能有效地抑制胃癌细胞增殖, 促进胃癌细胞凋亡^[12]。用 COXIBs 可以通过增加干扰素的表达^[13] 和 NK 细胞的活性^[14] 等途径增强肿瘤免疫反应。

帕瑞昔布就是高选择性 COX-2 抑制剂伐地昔布前体的氨基酸化合物, 静脉注射后迅速转化成伐地昔布。伐地昔布在注射后 30 min 或 1 h 达到峰浓度, 伐地昔布可高选择性地抑制 COX-2, 对 COX-2 的抑制作用是 COX-1 的 28 000 倍^[15], 且不会出现像其他 NSAIDs 那样产生严重的胃肠道药物不良反应。选择性 COX-2 抑制剂可抑制外周 COX-2 的表达, 减少外周前列腺素的合成, 从而发挥镇痛抗炎作用, 同时还可以抑制中枢 COX-2 的表达, 降低中枢前列腺素的合成而减轻疼痛超敏, 发挥双重镇痛作用。有研究发现环氧化酶抑制剂的超前使用可阻止 COX-2 的上调、减少手术操作过程中 PGE2 和其他炎症介质的释放^[16]。

综上所述, 帕瑞昔布联合吗啡和单独吗啡术后静脉镇痛效果相同, 但对淋巴细胞亚群和 NK 细胞的影响不同, 这充分提示了此种联合用药方式可能对免疫抑制有改善作用, 在胃癌患者术后静脉镇痛中有明显优势。

参考文献:

[1] Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S, et al. Evidence that postoperative pain is a mediator of tumor-promoting effects of surgery in rats[J]. *Pain*, 2001, 90(1/2): 191-199.

[2] Afsharimani B, Cabot P, Parat MO. Morphine and tumor growth and metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2011, 30(2): 225-238.

[3] Tsai YC, Won SJ, Lin MT. Effects of morphine on immune response in rats with sciatic constriction injury [J]. *Pain*, 2000, 88(2): 155-160.

[4] Yokota T, Uehara K, Nomoto Y. Intrathecal morphine suppresses NK cell activity following abdominal surgery [J]. *Can J Anaesth*, 2000, 47(4): 303-308.

[5] Saurer TB, Carrigan KA, Ijames SG, et al. Suppression of natural killer cell activity by morphine is mediated by the nucleus accumbens shell[J]. *J Neuroimmunol*, 2006, 173(1/2): 3-11.

[6] Thawatchai A, Charay L, Varut L, et al. Efficacy of perioperative parecoxib injection on postoperative pain relief after laproscopic cholecystectomy: a prospective randomized study[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(16): 2005-2009.

[7] Hubbard RC, Naumann TM, Traylor L, et al. Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2003, 90(2): 166-172.

[8] 高立生, 刘宁宁, 邵雪斋. 肿瘤对机体免疫功能影响的研究进展[J]. *河北医学*, 2008, 14(9): 1101-1102.

[9] Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape[J]. *Immunology*, 2007, 121(1): 1-14.

[10] Samaka RM, Abdou AG, Abd El-Wahed MM, et al. Cyclooxygenase-2 expression in chronic gastritis and gastric carcinoma, correlation with prognostic parameters [J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2006, 18(4): 363-374.

[11] Kojima M, Morisaki T, uchiyama A, et al. Association of enhanced cyclooxygenase-2 expression with possible local immunosuppression in human colorectal carcinomas [J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(5): 458.

[12] Li JY, Wang XZ, Chen FL, et al. Nimesulide inhibits proliferation via induction of apoptosis and cell cycle arrest in human gastric adenocarcinoma cell line [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(5): 915-920.

[13] Sharma S, Zhu L, Yang SC, et al. Cyclooxygenase 2 inhibition promotes IFN-gamma-dependent enhancement of antitumor responses [J]. *J Immunol*, 2005, 175(2): 813-819.

[14] Kundu N, Walser TC, Ma X, et al. Cyclooxygenase inhibitors modulate NK activities that control metastatic disease [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(10): 981-987.

[15] 黄礼兵, 崔苏扬. 帕瑞昔布在术后镇痛中的应用进展 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(3): 355-358.

[16] Reuben SS, Bhopathar S, Maciolek H, et al. The preemptive analgesic effort of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery [J]. *Anesth Analg*, 2002, 94(1): 55-59.