

· 临床研究 ·

右美托咪定或丙泊酚全麻复合硬膜外麻醉对胃癌根治术老年患者免疫功能的影响

王梅芳 濮健峰 任建刚 黄迅 潘四磊

【摘要】 目的 评价右美托咪定或丙泊酚全麻复合胸段硬膜外麻醉对老年胃癌根治术患者围术期免疫功能的影响。**方法** 择期行胃癌根治术患者 50 例,男 26 例,女 24 例,年龄 65~75 岁,ASA II 或 III 级,术前未接受放化疗。采用随机数字表法将患者随机分为两组,每组 25 例。D 组全麻诱导前 10 min 静脉输注负荷量右美托咪定 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$,术中以 $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持,C 组静脉输注等量生理盐水。所有患者行 T_{8-9} 或 T_{9-10} 硬膜外穿刺置管及 BIS 监测。分别在麻醉诱导前 30 min 和术后 24 h 采集静脉血,测定 T 淋巴细胞亚群 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 、NK 细胞水平。**结果** 与麻醉诱导前 30 min 比较,术后 24 h C 组 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 、NK 细胞水平明显降低($P < 0.05$),D 组仅 NK 细胞水平明显降低($P < 0.05$)。术后 24 h D 组 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 、NK 细胞水平明显高于 C 组($P < 0.05$)。**结论** 与单纯丙泊酚全麻复合硬膜外麻醉比较,右美托咪定减轻了老年胃癌根治术患者围术期免疫功能的抑制。

【关键词】 右美托咪定;全身麻醉;硬膜外麻醉;胃癌;免疫功能;老年

Effects of dexmedetomidine or propofol general anesthesia combined with epidural anesthesia on immune function in elderly patients undergoing radical operation for gastric cancer WANG Meifang, PU Jianfeng, REN Jiangang, HUANG Xun, PAN Silei. Department of Anesthesiology, The Fifth Clinical Medical College of Yangzhou University, Changshu 215500, China

Corresponding author: WANG Meifang, Email: 2003wmf@163.com

【Abstract】 Objective To assess the effects of dexmedetomidine or propofol general anesthesia combined with thoracic epidural anesthesia on perioperative immune function in elderly patients undergoing radical operation for gastric cancer. **Methods** Fifty ASA II or III patients, aged 65-75 years, undergoing radical operation for gastric cancer, were randomly divided into 2 groups. No study patient received preoperative radiation or chemotherapy treatment. A loading dose of dexmedetomidine $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ was injected intravenously before induction, followed by infusion at $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ in group D. The equal volume of normal saline was administered in group C. All patients were placed a thoracic epidural catheter (T_{8-9} or T_{9-10}) and bispectral index monitoring. Venous blood was sampled 30 min before induction and 24 h postoperation for measurement of the percentages of T lymphocyte subsets ($\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}8^+$) and NK cells by flowcytometry. **Results** Compared with that before induction, the levels of $\text{CD}4^+$, $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ ratio and NK cells were significantly decreased after 24 h operation in group C ($P < 0.05$). However, the level of only NK cells was significantly decreased after operation in group D ($P < 0.05$). The levels of $\text{CD}4^+$, $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ and NK cells in group D after operation were significantly higher than those in group C ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared to only propofol intravenous general anesthesia, both dexmedetomidine and propofol combined with epidural anesthesia can reduce suppression on perioperative immune function for elderly patients undergoing radical operation of gastric cancer.

【Key words】 Dexmedetomidine; General anesthesia; Epidural anesthesia; Gastric cancer; Immune function; Elderly

外科手术是胃恶性肿瘤治疗的重要方法。不同的麻醉方法和药物对机体的免疫功能影响存在

差异^[1]。有研究表明硬膜外麻醉和镇痛可以降低卵巢浆液性癌根治术患者的死亡率^[2]。因此,麻醉医师在麻醉的实施过程中必须根据外科手术特点及患者本身免疫功能状态合理选择麻醉方法和麻醉药物。丙泊酚和右美托咪定为目前术中及术后常用静脉镇静药物,其对肿瘤患者围术期免疫功能的

基金项目:常熟市科技计划发展(社会发展)项目(CS201316)
作者单位:215500 常熟市,扬州大学第五临床医学院麻醉科
通信作者:王梅芳,Email:2003wmf@163.com

影响尚不明确。本研究拟探讨不同静脉全麻复合胸段硬膜外麻醉对老年胃癌根治术患者免疫功能的影响,为临床麻醉选择提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究已获得本院医学伦理委员会批准,与患者签署知情同意书。选择 2013 年至 2015 年行胃癌根治术患者 50 例,性别不限,年龄 65~75 岁,体重 45~70 kg,ASA II 或 III 级,无明显心、肝、肾、凝血功能异常,术前均未接受放疗、化疗,近期均未服用非甾体抗炎药、激素类药物或免疫抑制剂,脊柱无畸形。长期服用降压药者应用到手术晨,血压控制相对稳定。采用随机数字表法将患者随机分为两组,每组 25 例。

方法 患者入室后监测 ECG、HR、BP 和 SpO₂,稳定 5 min 后测得作为基础值。右侧颈内静脉穿刺置管补液,桡动脉穿刺置管测压。

麻醉诱导前 D 组和 C 组分别静脉输注右美托咪定 0.5 μg/kg 和等量生理盐水,输注时间 10 min。D 组术中静脉输注右美托咪定 0.25 μg·kg⁻¹·h⁻¹。

所有患者行 T₈₋₉ 或 T₉₋₁₀ 硬膜外穿刺置管,1.0%利多卡因 3 ml 试验剂量测试后 0.25%罗哌卡因维持(10 ml/h)。麻醉诱导:静注芬太尼 3~5 μg/kg、丙泊酚 1.0~2.5 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg,BIS 值为 45~55 快速气管内插管。麻醉维持:静脉泵注丙泊酚 3~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹和顺式阿曲库铵 0.05~0.1 mg·kg⁻¹·h⁻¹,根据 BIS 值调整丙泊酚用量;间断静注芬太尼 0.05 mg。麻醉期间维持 MAP 波动不超过基础值的 20%、SpO₂>95%、P_{ET}CO₂ 35~45 mm Hg,术中维持 BIS 值在 45~60。手术关腹时停止静注右美托咪定和顺式阿曲库铵,并开始硬膜外镇痛,镇痛药配方:吗啡 4~6 mg+罗哌卡因 75~100 mg+生理盐水稀释至 100 ml。镇痛泵设定方法:负荷量 5 ml,背景剂量 2 ml/h,自控追加剂量每次 0.5 ml,锁定时间 15 min。开始皮下组织缝合时停止输注丙泊酚。缝皮结束时,维持新鲜气体流量≥4 L/min,静注新斯的明 2 mg 和阿托品 1 mg 拮抗残余肌松效应。当患者呼吸平稳、达到拔管指征时拔除气管内导管。气管拔管后呼吸空气,如 SpO₂<92%,则持续面罩吸氧 5 L/min。气管拔管后在麻醉恢复室中继续观察,符合出室标准送返病房。

观察指标 记录手术时间、丙泊酚和芬太尼用量。术后随访有无术中知晓,镇痛效果采用疼痛

VAS 评分,0~10 分,0 分为无痛,<3 分为优,3~4 分为满意,4~6 分为有效,>6 分为无效。记录使用镇痛泵后引起的头晕、恶心呕吐、低血压、皮肤瘙痒等不良反应。于麻醉诱导前 30 min 和术后 24 h 采集静脉血样 4 ml,测定 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 NK 细胞水平。

统计分析 采用 SPSS 13.0 统计软件处理。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。VAS 评分采用秩和检验。

结 果

两组患者性别、年龄、体重、ASA 分级等一般情况和手术时间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	ASA II/III 级 (例)
D 组	25	12/13	71±3	54±12	16/9
C 组	25	14/11	69±3	56±10	15/10

两组手术时间差异无统计学意义。D 组丙泊酚和芬太尼用量明显少于 C 组($P<0.05$)(表 2)。

表 2 两组患者术中情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间 (min)	丙泊酚用量 (mg)	芬太尼用量 (mg)
D 组	25	167±37	675±198 ^a	0.41±0.12 ^a
C 组	25	156±35	820±245	0.50±0.15

注:与 C 组比较,^a $P<0.05$

与麻醉诱导前 30 min 比较,术后 24 h C 组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平明显降低($P<0.05$),D 组仅 NK 细胞水平明显降低($P<0.05$)。术后 24 h,D 组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平明显高于 C 组($P<0.05$)(表 3)。

两组患者术后镇痛效果完善,D 组和 C 组分别有 1 例皮肤瘙痒,D 组有 2 例术后恶心,C 组有 1 例,其余无明显不适。两组 VAS 疼痛评分差异无统计学意义。

讨 论

围术期各种操作可以影响免疫炎症反应,对于

表 3 两组患者手术前后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	诱导前 30 min	术后 24 h
CD3 ⁺	D 组	25	68±11	67±12
(%)	C 组	25	69±10	65±9
CD4 ⁺	D 组	25	35±9	34±6 ^a
(%)	C 组	25	37±8	30±7 ^b
CD8 ⁺	D 组	25	29±10	30±11
(%)	C 组	25	30±8	34±10
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	D 组	25	1.20±0.36	1.13±0.39 ^a
(%)	C 组	25	1.22±0.42	0.88±0.25 ^b
NK 细胞	D 组	25	14±6	11±3 ^{ab}
(%)	C 组	25	15±5	9±3 ^b

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与诱导前 30 min 比较,^b $P < 0.05$

恶性肿瘤患者,免疫抑制可以加速术后残余微小肿瘤的转移和复发。有研究表明,外科刺激本身引起的免疫抑制效应是麻醉和镇痛药物联合应用抑制免疫细胞效应的 3~4 倍^[3]。对老年肿瘤患者等自身免疫处于抑制状态的人群,麻醉方法和药物引起的免疫抑制效应可能显著导致患者预后不良^[4]。有研究表明阿片类药物可强烈抑制细胞和体液免疫功能^[5];区域麻醉可抑制外科手术刺激导致的神经内分泌反应并能减少围术期镇痛药物应用而减少肿瘤复发^[6]。

T 淋巴细胞亚群水平可评估机体细胞免疫功能状态,按其表面标志物和功能不同分为 CD4⁺T 细胞亚群和 CD8⁺T 细胞亚群,CD4⁺/CD8⁺ 比值降低是细胞免疫抑制的重要标志;CD4⁺ 是辅助性 T 淋巴细胞,其在机体对癌细胞的免疫学监视中起重要作用^[7]。NK 细胞可直接杀伤肿瘤细胞,其数量降低和肿瘤的转移和复发有关^[8]。

有研究显示,全身麻醉和围手术期硬膜外镇痛对非小细胞肺癌根治术患者术后 NK 细胞比例和功能降低,而 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比例均未改变^[9]。本研究中也得出相似结果,提示右美托咪定应用可减少胃癌根治术患者的免疫抑制作用。小剂量右美托咪定可减少腹腔镜胆囊切术中丙泊酚和瑞芬太尼的用量,并能抑制应激反应,维持血流动力学的稳定^[10]。前期研究表明右美托咪定应

用可减少麻醉插管和拔管的应激反应,维持血流动力学的稳定^[11]。本研究表明,应用小剂量右美托咪定后可维持全麻插管和拔管期血流动力学稳定并减少术中丙泊酚和芬太尼用量。

综上所述,在硬膜外联合全凭静脉麻醉中,右美托咪定的应用可改善胃癌根治术老年患者的免疫抑制,减少术中丙泊酚及芬太尼的用量,维持血流动力学稳定和完善的术后镇痛。

参 考 文 献

- [1] Hurwitz AA, Watkins SK. Immune suppression in the tumour microenvironment: a role for dendritic cell-mediated tolerization of T cells. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(2): 289-293.
- [2] Lin L, Liu C, Tan H, et al. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth*, 2011, 106 (6): 814-822.
- [3] Vallejo R, Hord ED, Barna SA, et al. Perioperative immunosuppression in cancer patients. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2003, 22(2):139-146.
- [4] Homberger JA, Meiler SE. Anesthesia drug, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19 (4): 423-428.
- [5] Colvin LA, Fallon MT, Buggy DJ. Cancerbiology, analgesics, and anaesthetics: is there a link? *Br J Anaesth*, 2012, 109 (2): 140-143.
- [6] Sessler DI. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *Eur J Cancer Prev*, 2008, 17(3): 269-272.
- [7] Pirenne J, Kitade H, Kawai M, et al. Regulatory cells, TH1/TH2 unbalance, and antibody-induced chronic rejection in operational tolerance induced by donor-specific blood transfusion. *Transplantation*, 2005, 79(3 Suppl): S25-S27.
- [8] Smyth MJ, Hayakawa Y, Takeda K, et al. New aspects of natural-killer-cell surveillance and therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(11):850-861.
- [9] Cata JP, Bauer M, Sokari T, et al. Effects of surgery, general anesthesia, and perioperative epidural analgesia on the immune function of patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Anesth*, 2013, 25(4): 255-262.
- [10] Park HY, Kim JY, Cho SH, et al. The effect of low-dose dexmedetomidine on hemodynamics and anesthetic requirement during bis-spectral index-guided total intravenous anesthesia. *J Clin Monit Comput*, 2016, 30(4): 429-435.
- [11] 王梅芳, 濮建峰, 黄迅. 右美托咪定对老年胃癌根治术全麻诱导期及恢复期心血管反应的影响. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(21): 160-161.

(收稿日期:2016-07-07)