

· 临床研究 ·

羟考酮与吗啡术后镇痛对结肠癌根治术患者血小板活性和细胞免疫功能的影响

廖美娟 郑雪琴 冯舒韵 李云 刘洪珍 杨承祥

【摘要】 目的 评价羟考酮与吗啡术后镇痛对结肠癌根治术患者血小板活化和细胞免疫功能的影响。**方法** 择期行腹腔镜结肠癌根治术患者 40 例,男 23 例,女 17 例,ASA I 或 II 级,随机分为羟考酮组(O 组)和吗啡组(M 组),每组 20 例。O 组 PCIA 泵配方为羟考酮 1 mg/kg 加托烷司琼 6 mg, M 组为吗啡 1 mg/kg 加托烷司琼 6 mg。于麻醉诱导前 5 min(T_0)、手术结束后 4 h(T_1)、24 h(T_2)、48 h(T_3)采集静脉血样,测定血小板膜糖蛋白(GP II b/III a)、P-选择素(CD62P)、NK 细胞、NKT 细胞、自然调节性 T(nTreg)细胞含量和血小板聚集率(PAR)。**结果** 与 T_0 时比较, T_1 时 O 组, T_1 、 T_2 时 M 组 GP II b/III a、CD62P、PAR 和 nTreg 细胞含量明显升高($P < 0.05$); T_1 时 O 组, $T_1 \sim T_3$ 时 M 组 NK、NKT 细胞含量明显降低($P < 0.05$)。与 M 组比较, T_2 、 T_3 时 O 组 GP II b/III a、CD62P、PAR 和 nTreg 细胞含量明显降低,NK、NKT 细胞含量明显升高($P < 0.05$)。**结论** 与吗啡比较,羟考酮术后镇痛可抑制血小板过度活化,对细胞免疫功能抑制较轻,此作用对防治结肠癌根治术患者围术期肿瘤细胞血行转移或有积极意义。

【关键词】 阿片类;结肠肿瘤;血小板;细胞免疫

Effects of post-operative analgesia with oxycodone or morphine for patients undergoing colon cancer radical surgery on platelet activity and cellular immunity LIAO Meijuan, ZHENG Xueqin, FENG Shuyun, LI Yun, LIU Hongzhen, YANG Chengxiang. Department of Anesthesiology, Affiliated Foshan Hospital of SUN Yat-sen University, Foshan 528000, China

Corresponding author: YANG Chengxiang, Email: foshanyangcx@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of post-operative analgesia with oxycodone or morphine for patients undergoing colon cancer radical surgery on platelet activation and cellular immunity. **Methods** Forty colon cancer patients scheduled for radical surgery, 23 males and 17 females, ASA physical status I or II, were randomly divided into 2 groups ($n=20$ each): oxycodone group (group O) and morphine group (group M). Patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) was used for post-operative analgesia. PCIA solution contained oxycodone 1 mg/kg and tropisetron 6 mg in 100 ml normal saline in group O or morphine 1 mg/kg and tropisetron 6 mg in 100 ml normal saline in group M. Blood samples were obtained from the patients at 5 min before anesthesia induction (T_0), 4 h after surgery (T_1), 24 h after surgery (T_2) and 48 h after surgery (T_3). The levels of glycoprotein (GP) II b/III a, P-selection (CD62P), natural killer (NK) cells, NKT cells, and natural Treg (nTreg) cells were detected. The platelet aggregation rate (PAR) was determined. **Results** Compared with T_0 , the levels of GP II b/III a, CD62P, PAR and nTreg cells were significantly higher at T_1 in group O and at T_1 , T_2 in group M ($P < 0.05$). Compared with T_0 , the levels of NK and NKT cells were decreased significantly at T_1 in group O and at $T_1 \sim T_3$ in group M ($P < 0.05$). The levels of GP II b/III a, CD62P, PAR and nTreg cells at T_2 and T_3 in group O were decreased significantly as compared with group M ($P < 0.05$). The levels of NK cells, NKT cells at T_2 and T_3 in group O were significantly higher than those in group M. **Conclusion** Post-operative analgesia with oxycodone for patients undergoing colon cancer radical surgery exhibits a more significant effect of decreasing platelets activity and presents a less disturbance on cellular immunity as compared with morphine.

【Key words】 Opioids; Colon tumor; Platelet; Cellular immunity

手术是治疗肿瘤的重要方法之一,但肿瘤患者

围术期常发生癌细胞血行转移,是术后远处转移和复发的重要原因。血小板活化状态、细胞免疫功能与肿瘤细胞的血行转移密切相关^[1,2]。手术创伤等应激反应可激活血小板,抑制细胞免疫功能,促进血循环微转移。围术期调控血小板活性和优化细

基金项目:佛山市科技创新平台资助项目(2014016)

作者单位:528000 中山大学附属佛山医院麻醉科

通信作者:杨承祥, Email: foshanyangcx@126.com

胞免疫功能对防治肿瘤细胞转移有重要意义。研究表明,阿片类药物可抑制血小板活化和细胞免疫功能^[3,4],可能影响肿瘤细胞的血行转移。羟考酮对结肠癌患者血小板活化和细胞免疫功能有何影响尚不明确。本研究拟比较羟考酮和吗啡术后镇痛对结肠癌根治术患者围术期血小板活化、细胞免疫功能的影响,为此类患者临床麻醉提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究已获本院医学伦理委员会批准,并与患者签署知情同意书。选择择期行腹腔镜下结肠癌根治术的患者,性别不限,年龄 40~67 岁,体重 45~73 kg,ASA I 或 II 级,无内分泌疾病史,未服用免疫抑制剂,术前未行化疗,两周内未服用抗血小板或抗凝药物。采用随机数字表法将患者随机分为两组。

麻醉方法 患者不用术前药,入室后监测 ECG、HR、BP 和 SpO₂。建立颈内静脉通路,输注复方乳酸钠 5~8 ml·kg⁻¹·h⁻¹。麻醉诱导开始时输注琥珀酰明胶 10 ml/kg。静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.4 mg/kg、舒芬太尼 3 μg/kg,血浆靶控输注丙泊酚 4 μg/ml。麻醉维持:血浆靶控输注丙泊酚 2~3 μg/ml,血浆靶控输注瑞芬太尼 2~3 ng/ml,吸入七氟醚并维持呼气末浓度为 1%~1.5%,持续输注顺式阿曲库铵 0.1 mg·kg⁻¹·h⁻¹。术中以复方乳酸钠补充生理需要量,以琥珀酰明胶补充失血量。麻醉期间维持 MAP 波动不超过基础值的 20%,SpO₂>95%、PETCO₂ 35~45 mm Hg。Narcotrend 指数监测麻醉深度,维持 Narcotrend 指数 D₀~D₂ 阶段。所有手术均由同一组手术医师完成。术毕连接镇痛泵,羟考酮组(O 组)配方为羟考酮 1 mg/kg 加托烷司琼 6 mg。吗啡组(M 组)PCIA 泵配方为吗啡 1 mg/kg 加托烷司琼 6 mg。药物均用生理盐水稀释至 100 ml,负荷剂量 2 ml,背景输注速率 1 ml/h,锁定时间 15 min,PCA 剂量 2 ml,镇痛至术

后 48 h。术毕送往 PACU,接受相同处理。返回病房后统一管理,维持 VAS 评分≤3 分,当 VAS 评分≥4 分时,静脉注射羟考酮 5 mg 或吗啡 5 mg 作为补救措施。

血小板活化和细胞免疫功能检测 于麻醉诱导前 5 min(T₀)、手术结束后 4 h(T₁)、24 h(T₂)、48 h(T₃)时采集颈内静脉血样,放入抗凝试管中混匀,采用 FACSCalibur 流式细胞仪测定血小板膜糖蛋白(GP II b/III a)、CD62P 以及 NK 细胞、NKT 细胞、自然调节性 T 细胞(nTreg)的含量。抗体均购自美国 BD 公司。采用 LBY-NJ 型血小板聚集仪测定血小板聚集率(PAR)。

统计分析 采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测量数据的方差分析,组间比较采用成组 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者性别、年龄、BMI、病理类型、TNM 分期、失血量、液体输注量和手术时间等差异无统计学意义(表 1)。

与 T₀ 时比较,T₁ 时 O 组,T₁、T₂ 时 M 组 GP II b/III a、CD62P 含量和 PAR 明显升高(*P*<0.05);与 M 组比较,T₂、T₃ 时 O 组 GP II b/III a、CD62P 含量和 PAR 明显降低(*P*<0.05)(表 2)。

与 T₀ 时比较,T₁ 时 O 组、T₁~T₃ 时 M 组 NK、NKT 细胞含量明显降低,nTreg 细胞含量明显升高(*P*<0.05);与 M 组比较,T₂、T₃ 时 O 组 NK、NKT 细胞含量明显增加,nTreg 细胞含量明显降低(*P*<0.05)(表 3)。

O 组和 M 组术后恶心分别有 1 例(5%)和 2 例(10%),两组术后均有 1 例(5%)呕吐,差异均无统计学意义。两组 PCA 有效按压次数、补救镇痛发生率差异无统计学意义(表 4)。镇痛期间未见低血压、呼吸抑制等不良反应。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	病理类型 (低/中/高分化 腺癌)(例)	TNM 分期 I / II / III (例)	失血量 (ml)	液体输注量 (ml)	手术时间 (min)
O 组	20	12/8	53±12	21.3±1.3	4/13/3	3/13/4	120±25	1 580±210	148±33
M 组	20	11/9	51±11	22.7±1.6	3/14/3	5/11/4	126±21	1 460±330	160±28

表 2 两组患者不同时点 GPⅡb/Ⅲa、CD62P 含量和 PAR 的比较(%, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
GPⅡb/Ⅲa	O 组	20	40±6	51±9 ^a	40±11 ^b	38±7 ^b
	M 组	20	43±5	51±10 ^a	48±9 ^a	44±10
CD62P	O 组	20	21±3	26±8 ^a	17±5 ^b	16±4 ^b
	M 组	20	19±7	25±7 ^a	24±8 ^a	21±6
PAR	O 组	20	46±6	57±12 ^a	47±9 ^b	46±8 ^b
	M 组	20	44±4	58±9 ^a	57±10 ^a	54±9

注:与 T₀ 比较,^a*P*<0.05;与 M 组比较,^b*P*<0.05

表 3 两组患者不同时点 NK、NKT 和 nTreg 细胞含量的比较(%, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
NK	O 组	20	22.3±5.0	16.1±6.2 ^a	19.5±4.4 ^b	18.5±5.3 ^b
	M 组	20	21.2±6.1	15.4±4.0 ^a	13.8±3.2 ^a	14.6±5.1 ^a
NKT	O 组	20	3.2±0.5	2.6±0.7 ^a	3.1±0.6 ^b	3.2±0.5 ^b
	M 组	20	3.2±0.6	2.5±0.4 ^a	2.5±0.4 ^a	2.6±0.3 ^a
nTreg	O 组	20	9.6±2.2	14.4±3.6 ^a	9.9±2.7 ^b	10.3±3.1 ^b
	M 组	20	9.7±1.9	14.8±2.9 ^a	13.4±2.4 ^a	13.6±3.5 ^a

注:与 T₀ 比较,^a*P*<0.05;与 M 组比较,^b*P*<0.05

表 4 两组患者术后 PCA 有效按压次数和补救镇痛的比较

组别	例数	PCA 有效按压次数(次)	补救镇痛[例(%)]
O 组	20	6.4±2.1	1(5%)
M 组	20	6.6±1.9	1(5%)

讨 论

围术期是肿瘤细胞发生血行转移的高危时段,是术后肿瘤远处转移或复发的主要原因^[5]。血小板活化状态和细胞免疫功能在肿瘤细胞的血行转移过程中起着重要作用。羟考酮与吗啡镇痛作用的效能比为 1:1^[6]。本研究参照文献^[6]采用羟考酮 1 mg/kg 与吗啡 1 mg/kg 作为 PCIA 术后镇痛的剂量,观察两者对血小板活化状态和细胞免疫功能的影响。

肿瘤细胞的血行转移与血小板活化状态密切相关。肿瘤患者血小板常处于过度活化状态,活性增强的血小板可提高循环中肿瘤细胞的生存能力、促进肿瘤细胞转移。肿瘤细胞进入血液循环后,通过其表面的 αVβ3 和 CD62P 配体,分别与活化血小板

表达的 GPⅡb/Ⅲa 和 CD62P 结合,形成血小板-纤维蛋白原-肿瘤细胞聚集物。该聚集物为肿瘤细胞提供“庇护”,使其容易克服血液涡流剪切力和逃避免疫细胞攻击而生存。GPⅡb/Ⅲa、CD62P 蛋白含量和 PAR 反映血小板的活性水平^[7]。本研究发现,两组患者术后 GPⅡb/Ⅲa、CD62P 含量和 PAR 均增加,提示手术创伤导致血小板活性增加。羟考酮术后镇痛组患者术后 GPⅡb/Ⅲa 和 CD62P 含量以及 PAR 明显低于吗啡组患者,提示羟考酮可抑制血小板过度活化。

细胞免疫在机体清除血液循环中的肿瘤细胞和防止肿瘤细胞播散的过程中起着关键作用。NK 细胞具有非特异的细胞毒杀作用,可分泌穿孔素和 TNF-α 等细胞因子,直接杀伤手术期间播散入血液循环的肿瘤细胞^[8]。NKT 细胞是一种同时表达 T 细胞受体和 NK 细胞受体的特殊 T 细胞亚群,活化后具有 NK 细胞样细胞毒活性,分泌的细胞因子对肿瘤细胞有杀伤作用^[9]。nTreg 细胞是 CD4⁺ 和 CD25⁺ 的 T 细胞亚群,可抑制 NK 细胞、效应性 T 细胞的增殖和活力,对免疫功能起负性调节作用^[10]。本研究发现,两组患者术后 NK、NKT 细胞

含量降低, nTreg 细胞含量上升, 提示手术创伤抑制细胞免疫功能。羟考酮术后镇痛组患者术后 NK、NKT 细胞含量高于吗啡组患者, nTreg 细胞含量低于吗啡组, 提示羟考酮对细胞免疫功能抑制较轻。

综上所述, 与吗啡比较, 羟考酮术后镇痛可抑制血小板过度活化和优化细胞免疫功能, 此作用对防治结肠癌根治术患者围术期肿瘤细胞血行转移有一定积极意义。

参 考 文 献

- [1] Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*, 2015, 126(5): 582-588.
- [2] Xu MM, Pu Y, Zhang Y, et al. The role of adaptive immunity in the efficacy of targeted cancer therapies. *Trends Immunol*, 2016, 37(2): 141-153.
- [3] Gottschalk A, Sharma S, Ford J, et al. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg*, 2010, 110(6): 1636-1643.
- [4] 梁桦, 杨承祥, 王汉兵, 等. 靶控输注舒芬太尼或芬太尼对冠心病患者围术期血小板活化及炎症反应的影响. *广东医学*, 2012, 33(21): 3318-3321.
- [5] Tsai WS, Chen JS, Shao HJ, et al. Circulating tumor cell count correlates with colorectal neoplasm progression and is a prognostic marker for distant metastasis in non-metastatic patients. *Sci Rep*, 2016, 6: 24517.
- [6] 许幸, 吴新民, 薛张纲, 等. 盐酸羟考酮注射液用于全麻患者术后镇痛的有效性和安全性: 前瞻性、随机、盲法、多中心、阳性对照临床研究. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(3): 269-274.
- [7] Schubert P, Coupland D, Nombalais M, et al. RhoA/ROCK signaling contributes to sex differences in the activation of human platelets. *Thromb Res*, 2016, 139: 50-55.
- [8] Acebes-Huerta A, Lorenzo-Herrero S, Folgueras AR, et al. Drug-induced hyperploidy stimulates an antitumor NK cell response mediated by NKG2D and DNAM-1 receptors. *Oncoimmunology*, 2015, 5(2): e1074378.
- [9] Favreau M, Vanderkerken K, Elewaut D, et al. Does an NKT-cell-based immunotherapeutic approach have a future in multiple myeloma. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 23128-23140.
- [10] Sundström P, Stenstad H, Langenes V, et al. Regulatory T cells from colon cancer patients inhibit effector T-cell migration through an adenosine-dependent mechanism. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(3): 183-193.

(收稿日期: 2016-10-22)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》可直接使用缩略语的词汇

美国麻醉医师学会 (ASA)	聚合酶链反应 (PCR)	美国纽约心脏病协会 (NYHA)
酶联免疫吸附试验 (ELISA)	N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA)	吸入氧浓度 (FiO ₂)
γ-氨基丁酸 (GABA)	血浆靶浓度 (C _p)	白细胞介素 (IL)
效应室靶浓度 (C _e)	肿瘤坏死因子 (TNF)	心率 (HR)
血红蛋白 (Hb)	血压 (BP)	血小板 (Plt)
收缩压 (SBP)	红细胞压积 (Hct)	舒张压 (DBP)
红细胞计数 (RBC)	心率与收缩压乘积 (RPP)	白细胞计数 (WBC)
平均动脉压 (MAP)	体重指数 (BMI)	中心静脉压 (CVP)
心肺转流 (CPB)	脉搏血氧饱和度 (SpO ₂)	靶控输注 (TCI)
潮气量 (V _T)	患者自控静脉镇痛 (PCIA)	呼吸频率 (RR)
患者自控硬膜外镇痛 (PCEA)	呼气末二氧化碳分压 (P _{ET} CO ₂)	患者自控镇痛 (PCA)
动脉血二氧化碳分压 (PaCO ₂)	呼气末正压 (PEEP)	动脉血氧分压 (PaO ₂)
间歇正压通气 (IPPV)	静脉血氧分压 (PvO ₂)	最低肺泡有效浓度 (MAC)
静脉血二氧化碳分压 (PvCO ₂)	脑电双频指数 (BIS)	视觉模拟评分法 (VAS)
听觉诱发电位指数 (AAI)	重症监护病房 (ICU)	麻醉后恢复室 (PACU)
四个成串刺激 (TOF)	天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)	心电图 (ECG)
丙氨酸氨基转移酶 (ALT)	警觉/镇静状态评定 (OAA/S)	核因子 (NF)
磁共振成像 (MRI)	羟乙基淀粉 (HES)	计算机断层扫描 (CT)
伊红染色 (HE)	术后认知功能障碍 (POCD)	急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)