

· 临床研究 ·

羟考酮、舒芬太尼和芬太尼用于术后镇痛对结肠癌患者免疫功能的影响

孙加晓 杨雅婷 谢文吉 谢文钦

【摘要】 目的 比较羟考酮、舒芬太尼和芬太尼在术后镇痛对结肠癌患者免疫功能的影响。**方法** 择期行结肠癌根治术患者 90 例,男 49 例,女 41 例,年龄 <65 岁,ASA I 或 II 级,采用随机数字表法将患者随机均分为三组:羟考酮组(O 组)、舒芬太尼组(SF 组)和芬太尼组(F 组),术中均采用同一种方式维持麻醉,术毕静脉连接镇痛泵。配方:O 组:羟考酮 2 mg/kg+格拉司琼 3 mg,添加生理盐水至 100 ml;SF 组:舒芬太尼 0.002 mg/kg+格拉司琼 3 mg,添加生理盐水至 100 ml;F 组:芬太尼 0.02 mg/kg+格拉司琼 3 mg,添加生理盐水至 100 ml。PCIA 泵背景量为 2 ml/h,每次按压量为 2 ml,锁定时间为 15 min,泵注时间持续 24 h,术后随访 2 d。记录术毕时、术后 6、12、24、48 h 静脉血 CD4⁺、CD8⁺ 及 NK 细胞的百分比。**结果** 术后 6、12、24 h O 组 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞百分比明显高于 SF 组和 F 组($P<0.05$);术后 6 h F 组 CD8⁺ T 细胞百分比明显高于 SF 组($P<0.05$);术后 12、24、48 h O 组 NK 细胞百分比明显高于 SF 组和 F 组($P<0.05$)。**结论** 三种镇痛药物均不同程度地引起免疫功能的降低,舒芬太尼和芬太尼对免疫功能的影响相当,但羟考酮对免疫功能的影响相对较小,是结肠癌患者术后比较合适的镇痛药物。

【关键词】 结肠癌;羟考酮;舒芬太尼;芬太尼;免疫功能

Effects of oxycodone, sufentanil and fentanyl on immune function in patients with colon cancer under postoperative analgesia SUN Jiaxiao, YANG Yating, XIE Wenji, XIE Wenqin. Department of Anesthesiology, The First Hospital of Quanzhou Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 352000, China

Corresponding author: XIE Wenqin, Email: leonkillua@163.com

【Abstract】 Objective To compare the effect of oxycodone, sufentanil and fentanyl on immune function in patients with colon cancer under postoperative analgesia, provide guidance and basis for clinical medication. **Methods** Ninety patients 49 males and 41 females, aged <65 years, ASA physical status I or II, were enrolled and randomly divided into 3 groups using a random number table ($n=30$): oxycodone group (group O), sufentanil group (group SF) and fentanyl group (group F). All patients underwent the same way to maintain anesthesia. The PCIA pump recipe were as follows: group O, oxycodone 2 mg/kg+granisetron 3 mg, added normal saline to 100 ml; group SF, sufentanil 0.002 mg/kg+granisetron 3 mg, added normal saline to 100 ml; group F, fentanyl 0.02 mg/kg+granisetron 3 mg, added normal saline to 100 ml; The background volume of PCIA electronic pump was 2 ml/h, the amount of each press was 2 ml, the lock time was 15 min, the pump time lasted for 24 h and maintained for 2 days after operation. The percentage of CD4⁺, CD8⁺ and NK cells in venous blood were recorded at the end of surgery, 6 h, 12 h, 24 h and 48 h after surgery. **Results** In CD4⁺, in the time points of 6 h, 12 h, 24 h after surgery, it was significantly higher in group O than that in groups SF and F ($P<0.05$); CD8⁺ in group O was higher than that of group F, and CD8⁺ in group F was higher than group SF at the time of 6 h after surgery. The group O was significantly higher than that of the groups SF and F at the times of 12 h, 24 h after surgery ($P<0.05$); In NK cells, at the time points of 12 h, 24 h and 48 h after surgery, it was significantly higher in group O than in groups SF and F ($P<0.05$). **Conclusion** Three analgesic drugs caused decline in immune function. Sufentanil and fentanyl have the similar effects on immunity, but oxycodone have a relatively small effect on immunity. Oxycodone is a more appropriate analgesic drug for colon cancer under postoperative analgesia.

DOI:10.12089/jca.2018.05.001

基金项目:福建省自然科学基金(2015J01518)

作者单位:352000 福建医科大学附属泉州第一医院麻醉科

通信作者:谢文钦,Email:leonkillua@163.com

【Key words】 Colon cancer; Oxycodone; Sufentanil; Fentanyl; Immune function

结肠癌患者的免疫功能常常受到多种生理机制的综合作用,通常低于正常人的平均水平,麻醉、手术及疼痛等因素则会使患者的免疫功能进一步受到抑制,诱发机体代偿性应激反应,从而破坏机体的内环境平衡^[1-2]。研究显示手术麻醉创伤可诱发患者内源性阿片类物质和儿茶酚胺的分泌、释放,导致 T 淋巴细胞介导的细胞免疫受到抑制,从而增加循环系统中肿瘤细胞的生存率以及微转移灶形成,导致患者术后的感染发生及肿瘤转移率增高^[3-4]。芬太尼和舒芬太尼是目前临床常用的阿片类镇痛药物,而羟考酮则是一种新型强阿片类镇痛药物,具有 μ 受体和 κ 受体双重激动的作用,它们对患者免疫功能的影响都处于探讨阶段。因此,本研究探讨羟考酮、舒芬太尼与芬太尼用于术后镇痛对结肠癌患者免疫功能的影响,为临床用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究已经过本院伦理委员会批准(泉一[2015]027 号),并与患者或家属签署知情同意书。择期腹腔镜结肠癌根治术患者,性别不限,年龄 <65 岁,ASA I 或 II 级,肝肾功能未见异常,无内分泌、代谢及自身免疫性疾病病史,无糖皮质激素、非甾体抗炎药及阿片类药物长期使用史,未行放化疗程,其中术后 VAS 评分 ≥ 3 分,仅能进行姑息手术或术中出血量达到 500 ml 以上的患者剔除出本研究。采用随机数字表法将患者分为三组:羟考酮组(O 组)、舒芬太尼组(SF 组)和芬太尼组(F 组)。

麻醉方法 患者入室后开放上肢静脉通路,输注复方乳酸钠 $8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,常规监测 HR、MAP、 SpO_2 和体温。麻醉诱导:三组均靶控输注丙泊酚,血浆靶浓度 $3 \mu\text{g/ml}$ 。静脉注射瑞芬太尼 $2 \mu\text{g/kg}$,待 BIS <60 时,静脉注射顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg ,辅助通气 5 min 后行气管插管机械通气,调整呼吸参数, V_T $8 \sim 10 \text{ ml/kg}$,RR $13 \sim 15$ 次/分, I:E 1:2。麻醉维持:三组调整靶控输注丙泊酚速率,维持 BIS $45 \sim 55$,按需追加顺式阿曲库铵 0.1 mg/kg 维持肌松,各组均予瑞芬太尼起始泵速 $60 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。在手术中,根据手术刺激调整麻醉,保持循环系统稳定,术毕时停止输注丙泊酚和瑞芬太尼,此时患者接 PCIA 泵,待患者完全清醒后拔除气管导管。PCIA 配方包括 O 组:羟考酮(批

号:H20090214) 2 mg/kg + 格拉司琼 3 mg , 添加生理盐水至 100 ml; SF 组:舒芬太尼 0.002 mg/kg + 格拉司琼 3 mg , 添加生理盐水至 100 ml; F 组:芬太尼 0.02 mg/kg + 格拉司琼 3 mg , 添加生理盐水至 100 ml。PCIA 泵背景量为 2 ml/h , 每次按压量为 2 ml, 锁定时间为 15 min, 泵注时间持续 24 h, 泵如果用完按原配方配比, 术后随访 2 d。采用 VAS 评分评估患者术后疼痛程度(0 分, 无痛; 10 分, 无法忍受的剧痛), 维持术后 VAS 评分 ≤ 3 分。记录手术时间、术中出血量、镇痛泵按压次数, 如果术后 VAS 评分 ≥ 3 分, PCIA 泵每次快速输出 2 ml 补救。

观察指标 于术毕时、术后 6、12、24、48 h 采集输液对侧肘静脉血样, 检测全血 T 淋巴细胞亚群 CD4^+ 、 CD8^+ 及 NK 细胞的百分比。每个患者取血 1 ml, 并加肝素抗凝。取 $100 \mu\text{l}$ 抗凝血, 分别加入 CD4^+ 抗体、 CD8^+ 抗体避光静置, 15 min 后加红细胞裂解液 1 ml 离心, 弃上清液加 PBS 液, 送本院检验科, 用 EpicsXL II 流式细胞仪测定 NK 细胞与全血淋巴细胞的百分比值。

统计分析 采用 SAS 9.1.3 统计学软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 不同时间点比较采用重复测量资料的方差分析; 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

本研究纳入 102 例, 排除 8 例(2 例术后 VAS 评分 >3 分, 6 例仅能进行姑息手术), 4 例术中出血量达到 500 ml 以上的患者剔除出本研究, 分析 90 例, 三组患者性别、年龄、体重手术时间、出血量、术中瑞芬太尼用量及镇痛泵按压次数差异均无统计学意义(表 1)。

术后 6、12、24 h O 组 CD4^+ 和 CD8^+ T 细胞百分比明显高于 SF 组和 F 组, 术后 6 h F 组 CD8^+ T 细胞百分比明显高于 SF 组 ($P < 0.05$); 术后 12、24、48 h O 组 NK 细胞百分比明显高于 SF 组与 F 组 ($P < 0.05$) (表 2)。

讨 论

术后急性疼痛是指通过刺激疾病和外科创伤

表 1 三组患者术前一般情况和围手术期情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	手术时间 (min)	出血量 (ml)	术中瑞芬太尼 用量(mg)	镇痛泵按压 次数(次)
O 组	30	14/16	52.0±4.9	56.9±5.7	254.4±13.7	301.8±22.2	3.8±0.2	5.8±0.9
SF 组	30	17/13	49.1±6.1	54.7±8.6	247.9±10.6	310.6±19.2	3.6±0.4	6.0±1.4
F 组	30	18/12	51.1±7.1	56.2±8.0	249.9±16.1	308.2±23.9	3.7±0.3	6.5±1.1

表 2 三组患者不同时间点免疫指标的比较(% , $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	术毕时	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
CD4 ⁺ T 细胞	O 组	30	43.3±4.7	40.3±4.3 ^{ab}	35.4±4.5 ^{ab}	33.4±5.6 ^{ab}	41.3±2.9
	SF 组	30	44.0±5.3	32.2±3.0	29.7±5.6	25.8±4.4	39.5±5.5
	F 组	30	41.9±5.8	32.3±2.9	30.0±4.3	25.1±3.8	40.4±5.2
CD8 ⁺ T 细胞	O 组	30	26.2±2.1	25.1±2.3 ^{ab}	22.0±3.0 ^{ab}	21.2±2.4 ^{ab}	26.0±2.2
	SF 组	30	26.8±1.6	20.4±2.7 ^b	17.4±3.2	16.6±2.2	25.6±2.1
	F 组	30	25.9±3.7	22.4±2.8	17.5±1.7	16.7±1.8	25.0±1.9
NK 细胞	O 组	30	30.0±4.6	27.0±3.7	24.3±2.4 ^{ab}	23.0±2.6 ^{ab}	29.4±3.1 ^{ab}
	SF 组	30	31.5±3.6	25.0±3.4	22.3±2.6	20.4±2.7	26.1±2.7
	F 组	30	31.1±3.0	26.8±3.6	22.2±3.4	19.9±2.9	27.2±2.7

注:与 SF 组比较,^a $P<0.05$;与 F 组比较,^b $P<0.05$

而引起的一系列生理和病理反应。有效的术后镇痛可以改善患者的焦虑,减少呼吸循环和凝血系统并发症的发生,促使患者早期下床,加速患者术后康复^[5]。芬太尼和舒芬太尼是临床常用的阿片类镇痛药,芬太尼是一类分子结构同吗啡类似的药物,可增加自然杀伤细胞毒性及外周血 CD8⁺、CD16⁺淋巴细胞数^[6-7],而另有研究发现其可抑制自然杀伤细胞毒性及 T 淋巴细胞功能^[8]。另外,舒芬太尼镇痛效应为芬太尼的 5~10 倍,研究发现舒芬太尼可抑制人脐血树突状细胞免疫功能^[9]。羟考酮是一种半合成的蒂巴因衍生物,它具有双受体激动作用,能产生全面强效的镇痛效果,在临床中用于治疗中重度疼痛^[10],但也有研究显示羟考酮能抑制 IL-2 刺激诱导的外周血单核细胞中 IL-6 的生成^[11]。与非甾体抗炎药比较,阿片类药物激动剂是术后镇痛的常用药物,但一些研究已经揭示了一些阿片类镇痛药对免疫功能的影响是抑制性的^[8-10],同时术后患者疼痛控制不良也可加重免疫功能的抑制。因此,合理选择阿片类药物降低阿片类药物对免疫功能的影响至关重要。

T 细胞根据 CD4 或 CD8 分子的表达可分为 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞,其主要功能是特异性地直接杀死靶细胞,NK 细胞是体内抗肿瘤的主要免疫细胞,它不仅可以直接杀死病毒感染细胞和没有抗原致敏的肿瘤细胞,同时在抗寄生虫感染和抗病毒的免疫反应中起重要作用。研究表明 NK 和 T 细胞的数量及其在手术前的功能可用于预测术后结肠癌肿瘤细胞的增殖和转移,反映机体的免疫功能水平^[12-13]。因此,本研究选取 CD4⁺、CD8⁺ 和 NK 细胞这三个指标来探讨镇痛药物对结肠癌患者免疫功能的影响。

本研究结果表明三种药物对结肠癌患者的免疫功能均有着不同程度的影响,但羟考酮的抑制作用明显轻于其他两组,这说明相较于芬太尼和舒芬太尼,羟考酮可能有助于减轻围手术期对免疫功能的抑制作用。Wang 等^[14]研究结果也显示,羟考酮既能起确切镇痛作用,同时又能避免呼吸、循环和免疫功能受到影响,本研究结果与其一致;在 CD8⁺T 细胞中,三组患者在停药 24 h 后逐渐恢复,羟考酮在 24 h 内对 CD8⁺的抑制作用轻于其他两组,术

后 6 h 舒芬太尼组的免疫抑制作用高于芬太尼组,这可能是因为不同药物对 CD8⁺ 的抑制时间峰值不一致,可能要进一步的细化时间进行研究;在 NK 细胞中,术毕时与术后 6 h 三组患者差异无统计学意义,可能也是因为不同药物对 NK 细胞的抑制时间峰值不一致所致,三种药物对 NK 细胞的抑制开始时间都比较慢,但术后 12 h、24 h 与 48 h 羟考酮对 NK 细胞的影响也轻于其它两组。

目前,围手术期应用合适的镇痛药物对癌症患者术后的远程疗效是医学研究重要课题,镇痛药物如果具备较好的镇痛效果和较低的免疫影响,可有效地减少因缺乏免疫监督而造成肿瘤转移,同时也可以尽量减少外科手术所引起的应激反应,进而降低癌症的复发率^[15-16]。羟考酮、舒芬太尼和芬太尼对于结肠癌患者手术术后镇痛的免疫功能均有一定抑制作用,但羟考酮抑制的程度较芬太尼和舒芬太尼弱,这或许提示羟考酮用于术后镇痛是较合适的药物。

参 考 文 献

- [1] Ling KL, Pratap SE, Bates GJ, et al. Increased frequency of regulatory T cells in peripheral blood and tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer patients. *Cancer Immun*, 2007, 7: 7.
- [2] Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg*, 2006, 141(11): 1132-1140.
- [3] Lee JJ, Kim JA, Ahn HJ, et al. Does a single dose of intravenous nicardipine or nimodipine affect the bispectral index following rapid sequence intubation? *Korean J Anesth*, 2010, 59(4): 256-259.
- [4] Francis RC, Philippi-Höhne C, Klein A, et al. Xenon/remifentanyl anesthesia protects against adverse effects of losartan on hemodynamic challenges induced by anesthesia and acute blood loss. *Shock*, 2010, 34(6): 628-635.
- [5] Takahashi T, Kinoshita M, Shono S, et al. The effect of ketamine anesthesia on the immune function of mice with post-operative septicemia. *Anesth Analg*, 2010, 111 (4): 1051-1058.
- [6] Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, et al. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16(+) lymphocytes in humans. *Anesth Analg*, 2002, 94(1): 94-99.
- [7] Yoshida T, Homma S, Shibasaki S, et al. Postoperative analgesia using fentanyl plus celecoxib versus epidural anesthesia after laparoscopic colon resection. *Surg Today*, 2017, 47(2): 174-181.
- [8] Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, et al. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation*, 2004, 11(4): 255-260.
- [9] 邢玉英, 马灵, 赵丽娜, 等. 舒芬太尼对人脐血树突状细胞免疫功能的影响. *疑难病杂志*, 2010, 9(11): 831-834.
- [10] 徐建国. 盐酸羟考酮的药理学和临床应用. *临床麻醉学杂志*, 2014, 5(30): 511-513.
- [11] Boland JW, Foulds GA, Ahmedzai SH, et al. A preliminary evaluation of the effects of opioids on innate and adaptive human in vitro immune function. *BMJ Support Palliat Care*, 2014, 4(4): 357-367.
- [12] 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.
- [13] Wei L, Meng QG, Bi ZG. Result of a randomized clinical trial comparing different types of anesthesia on the immune function of patients with osteosarcoma undergoing radical resection. *Pain Medicine*, 2013, 55(2): 211-216.
- [14] Wang N, Zhou H, Song X, et al. Comparison of oxycodone and sufentanil for patient-controlled intravenous analgesia after laparoscopic radical gastrectomy: A randomized double-blind clinical trial. *Anesth Essays Res*, 2016, 10 (3): 557-560.
- [15] 刘蔚然, 李锦成. 麻醉对恶性肿瘤患者免疫功能和肿瘤转移的影响. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(15): 1131-1133.
- [16] 李娜, 席宏杰. 麻醉对肿瘤患者免疫功能及术后复发的影响. *实用药物与临床*, 2016, 19(6): 786-789.

(收稿日期: 2017-11-28)