

· 临床研究 ·

七氟醚复合右美托咪定对 HIV 无症状感染者术后免疫系统的影响

赵卫兵 龚仕梅 谭容丹 姜海容 徐学文

【摘要】 目的 研究七氟醚复合右美托咪定对人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency, HIV)无症状感染者术后免疫系统的影响。**方法** 选择在本院接受胆囊切除术、妇科良性肿瘤切除术以及结肠良性肿瘤切除术的 HIV 无症状感染者 60 例,男 28 例,女 32 例,年龄 35~51 岁,体重 58~62 kg,ASA I—III 级,随机分为 3 组:七氟醚组(S 组)、右美托咪定(D 组)和七氟醚复合右美托咪定组(SD 组),每组 20 例。同时选择 20 例行全麻下胆囊切除术、妇科良性肿瘤切除术以及结肠良性肿瘤切除术的正常患者为对照组(N 组)。测定患者手术前和手术后 24 h 外周血常规(白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞)、T 淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$)和 HIV 病毒载量。**结果** 与手术前比较,手术后 24 h S 组和 D 组外周血淋巴细胞、 $CD4^+$ 含量、 $CD4^+/CD8^+$ 比值明显降低,中性粒细胞、单核细胞、 $CD8^+$ 含量明显升高($P<0.05$)。与 N 组比较,术后 24 h SD 组 $CD4^+$ 含量、 $CD4^+/CD8^+$ 比值明显降低, $CD8^+$ 含量明显升高($P<0.05$)。与 S 组比较,SD 组术后外周血 $CD8^+$ 含量明显下降, $CD4^+/CD8^+$ 比值明显升高($P<0.05$)。S 组、D 组和 SD 组术前术后病毒载量构成比差异无统计学意义。**结论** 七氟醚复合右美托咪定麻醉可能减轻全麻手术对 HIV 无症状感染期患者免疫系统的影响。

【关键词】 七氟醚;右美托咪定;人类免疫缺陷病毒;无症状感染期;免疫功能

Effect of sevoflurane combined with dexmedetomidine on immune system after surgery in patients with asymptomatic human immunodeficiency virus infection ZHAO Weibing, GONG Shimei, TAN Rongdan, JIANG Hairong, XU Xuewen. Department of Anesthesiology, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China

Corresponding author: XU Xuewen, Email: 522967157@qq.com

【Abstract】 Objective To study the effect of sevoflurane combined with dexmedetomidine on immune system after surgery in patients with asymptomatic human immunodeficiency virus (HIV) infection. **Methods** Sixty patients with asymptomatic acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) who underwent cholecystectomy, gynecologic benign tumor resection, and benign colon tumor resection were enrolled in this hospital. There were 28 males and 32 females, aged 35 - 51 years old, weighing 58 - 62 kg, falling into ASA physical status I - III. In Public Health Medical Center were selected and randomly divided into control group (group N), sevoflurane group (group S), dexmedetomidine group (group D) and sevoflurane combined with dexmedetomidine group (group SD). At the same time, twenty patients undergoing general anesthesia were selected as control group (group N), who underwent cholecystectomy, gynecologic benign tumor resection and benign colon tumor resection in the hospital. Blood routine indexes, T lymphocyte subsets and plasma viral load were observed 24 h after operation. **Results** The gender, age, body weight and operation time had no significant difference among the three groups. The levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in peripheral blood of the patients in group S and group D 24 h after operation were significantly lower, the levels of neutrophils, monocytes and $CD8^+$ were significantly higher ($P<0.05$). Compared with the group N, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ ratios of the group SD were decreased 24 h after surgery ($P<0.05$), and the $CD8^+$ content was significantly increased ($P<0.05$). Compared with group S, group SD $CD8^+$ decreased and the ratio of $CD4^+/CD8^+$ increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in each index of group SD after operation. There was no significant difference in the composition ratio of viral load between groups S, D and SD after operation. **Conclusion** Sevoflurane combined with dexmedetomidine anesthesia may reduce the impact of

DOI:10.12089/jca.2018.11.007

作者单位:400036 重庆市公共卫生医疗救治中心麻醉科(赵卫兵、龚仕梅、谭容丹、徐学文),检验科(姜海容)
通信作者:徐学文,Email:522967157@qq.com

surgery on the immune system of patients with asymptomatic HIV infection.

【Key words】 Sevoflurane; Dexmedetomidine; Human immunodeficiency virus; Asymptomatic infection; Immune function

艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染所致全身免疫系统功能缺陷的慢性高致死性传染病。临床上将其分为急性期、无症状感染期、AIDS 前期和 AIDS 期。HIV 无症状感染期患者临床症状和体征不明显, HIV 抗体阳性, 体内病毒持续复制, 具有传染性。全麻是外科手术应用较广的麻醉方式之一, AIDS 患者机体免疫系统严重受损, 在手术中具有麻醉风险, 目前全麻手术对 AIDS 感染者免疫系统的影响未见报道。七氟醚吸入麻醉是目前临床常用的方法, 能够参与机体的免疫调节, 减轻机体过度免疫应答, 对机体有一定保护作用^[1]。右美托咪定为新型高选择性 α_2 肾上腺素受体激动药, 可抑制交感神经活性, 降低血液中肾上腺素和去甲肾上腺素浓度, 从而减少炎性介质的产生^[2]。本研究观察七氟醚复合右美托咪定麻醉对 HIV 无症状感染者手术后免疫系统的影响, 从而提高 HIV 无症状感染者围术期的安全性, 促进患者术后康复。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(2017GWZX004), 所有患者签署知情同意书。选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月重庆市公共卫生医疗救治中心经确诊为 HIV 阳性的全麻手术患者, 性别不限, 年龄 35~51 岁, 体重 58~62 kg, ASA I—III 级, 符合 1993 年美国疾病预防控制中心发布的 AIDS 诊断标准, 临床分期为无症状感染期, 无重要脏器心、脑、肝脏、肾功能不全。排除标准: 不符合 AIDS 无症状感染期诊断标准, 原发性免疫缺陷患者, 激素化疗等引起的继发性免疫缺陷患者。采用电脑随机数字表法将 HIV 阳性患者分为 3 组: 七氟醚组(S 组)、右美托咪定组(D 组)和七氟醚复合右美托咪定组(SD 组)。同时选择行全麻下胆囊切除术、妇科良性肿瘤切除术以及结肠良性肿瘤切除术的正常患者为对照组(N 组)。

麻醉方法 入室后开放外周静脉通路, 监护患者的 HR、BP 和 SpO_2 , 必要时进行有创动静脉监测。麻醉诱导: 四组均在前臂头静脉注射咪达唑仑 0.06~0.1 mg/kg、丙泊酚 2~4 mg/kg、维库溴胺 0.1 mg/kg、舒芬太尼 0.3~0.5 μ g/kg。肌肉松弛

完善后气管插管并辅助呼吸。麻醉维持: 术中四组持续给予丙泊酚 4.0~6.0 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 、瑞芬太尼 0.05~0.1 μ g $\cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ 、顺苯磺酸阿曲库铵 0.06~0.12 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 输注维持。D 组、SD 组和 N 组在诱导前 10~15 min 内右美托咪定 0.5~1.0 μ g/kg 静脉持续泵注, 麻醉维持阶段右美托咪定 0.2~0.4 μ g $\cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 静脉持续泵注, S 组在麻醉维持阶段给予等剂量生理盐水 50 ml 静脉泵注; 麻醉过程中, S 组、SD 和 N 组吸入七氟醚 0.8%~1.1% MAC。术中详细监测患者 HR、BP 等生命体征变化, 术毕患者自然清醒后拔管。

观察指标 四组患者分别在手术前和手术后 24 h 于清晨空腹状态下抽取外周静脉血 5~10 ml, 进行血常规(白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞)、T 淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$)和 HIV 病毒载量测定。

统计分析 采用 SPSS 20.0 软件进行分析。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, 两两比较采用 q 检验, 组内比较采用配对 t 检验; 计数资料以例数和百分比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者 80 例, 每组 20 例, 手术类型包括胆囊切除术 26 例、妇科良性肿瘤切除术 30 例, 以及结肠良性肿瘤切除术 24 例。60 例 HIV 无症状感染者中已接受逆转录病毒治疗(HAART)56 例, 未治疗 4 例。四组患者性别、年龄、体重、ASA 分级、手术时间差异均无统计学意义(表 1)。

手术前四组外周血白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞含量差异无统计学意义。与手术前比较, 手术后 24 h S 组和 D 组外周血淋巴细胞含量明显降低, 外周血中性粒细胞、单核细胞含量明显升高($P < 0.05$)。SD 组和 N 组手术前后各指标差异无统计学意义(表 2)。

与手术前比较, 手术后 24 h S 组和 D 组外周血 $CD4^+$ 含量、 $CD4^+/CD8^+$ 比值明显降低, $CD8^+$ 含量明显升高($P < 0.05$)。N 组和 SD 组手术前、后 T 淋巴细胞亚群含量差异无统计学意义。与 N 组比较, 手术后 24 h SD 组 $CD4^+$ 含量、 $CD4^+/CD8^+$ 比

表 1 四组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	体重(kg)	ASA I / II / III 级(例)	手术时间(min)
S 组	20	11/9	40.7±5.4	62.4±10.4	13/6/1	153.4±23.6
D 组	20	10/10	43.8±6.9	59.2±9.8	15/3/2	145.8±19.5
SD 组	20	7/13	42.9±8.9	64.8±11.5	10/8/2	170.5±22.6
N 组	20	9/11	39.5±10.1	58.4±7.9	14/3/3	128.7±27.8

表 2 四组患者不同时点外周血常规检测结果的比较
($10^9/L, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	手术前	手术后 24 h
白细胞	S 组	20	5.1±1.7	5.7±2.1
	D 组	20	5.2±1.9	5.2±2.4
	SD 组	20	5.6±1.6	5.9±2.7
	N 组	20	7.5±3.0	7.3±4.6
中性粒细胞	S 组	20	3.3±1.3	4.1±1.2 ^a
	D 组	20	3.1±1.2	3.9±1.7 ^a
	SD 组	20	3.5±1.4	3.4±2.2
	N 组	20	4.5±3.2	4.4±3.7
淋巴细胞	S 组	20	1.3±0.5	1.0±0.2 ^a
	D 组	20	1.4±0.6	1.1±0.4 ^a
	SD 组	20	1.3±0.6	1.2±0.5
	N 组	20	1.2±0.6	1.2±0.5
单核细胞	S 组	20	0.3±0.1	0.4±0.1 ^a
	D 组	20	0.3±0.1	0.4±0.1 ^a
	SD 组	20	0.3±0.1	0.4±0.2
	N 组	20	0.4±0.1	0.4±0.2

注:与手术前比较,^a $P < 0.05$

值明显降低($P < 0.05$), $CD8^+$ 含量明显升高($P < 0.05$)。与 S 组比较,手术后 SD 组 $CD8^+$ 含量明显降低, $CD4^+/CD8^+$ 比值明显升高($P < 0.05$) (表 3)。

N 组外周病毒载量低于检测线,其余 3 组手术前、后病毒载量构成比差异无统计学意义。

讨 论

AIDS 根据发病情况、流行特征等,分为 HIV 无症状感染期与有症状感染期, HIV 无症状感染期平均时间约 8 年,进行外科手术率与其他人群相近。研究表明,手术相关的神经内分泌应激反应、麻醉药和阿片类镇痛药物等影响术后患者免疫防御系统^[3]。在围术期易因机体感染导致败血症、多器官衰竭、全身炎症反应等疾病的发生,增加手术风险。

表 3 四组患者不同时点 T 淋巴细胞亚群检测结果的比较
($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	手术前	手术后 24 h
$CD3^+$ (个/ μ l)	S 组	20	798.7±123.4	734.6±110.5
	D 组	20	719.7±89.4	678.4±97.7
	SD 组	20	723.8±89.9	689.9±78.5
	N 组	20	760.1±149.6	753.4±126.3
$CD4^+$ (个/ μ l)	S 组	20	316.8±89.5	268.7±34.5 ^a
	D 组	20	327.7±90.8	289.7±77.6 ^a
	SD 组	20	366.7±63.4	329.7±62.7 ^b
	N 组	20	404.7±78.1	428.3±156.2
$CD8^+$ (个/ μ l)	S 组	20	552.3±178.5	589.8±189.3
	D 组	20	490.2±60.3	532.4±59.6 ^a
	SD 组	20	389.4±47.5	423.7±56.3 ^{abc}
	N 组	20	324.9±69.8	378.9±56.8 ^c
$CD4^+/CD8^+$	S 组	20	0.8±0.2	0.6±0.1 ^a
	D 组	20	0.7±0.1	0.6±0.1 ^a
	SD 组	20	0.7±0.2	0.7±0.1 ^{bc}
	N 组	20	1.5±0.6	1.4±0.5

注:与手术前比较,^a $P < 0.05$;与 N 组比较,^b $P < 0.05$;与 S 组比较,^c $P < 0.05$

研究表明,右美托咪定在围产期手术中持续静脉输入可抑制患者应激反应,减轻术后免疫抑制,提高免疫功能^[4]。Morse 等^[5]研究发现,右美托咪定可以通过影响非小细胞肺癌患者 MAGE-3/MAGE-4 的表达,激活免疫功能。七氟醚为吸入型麻醉药,刺激性较小,诱导迅速平稳对机体刺激较小,对免疫功能还具有一定的保护作用^[6]。Hori 等^[7]研究发现,手术后 2 h 七氟醚组 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 高于地氟醚组,并且对机体的免疫抑制较弱。

单核细胞以及中性粒细胞在机体固有免疫中起重要作用,可通过非特异性地快速识别、结合和杀灭外来病原体,并且还可活化淋巴细胞,从而发挥免疫效应。单核细胞以及中性粒细胞分泌增加提示炎症反应加重^[8]。本研究结果显示,单独使用七氟醚或者

右美托咪定的患者手术后 24 h 中性粒细胞、单核细胞含量升高,淋巴细胞含量降低,提示患者机体因抵抗外来病原体侵入发生免疫炎症反应。Delogu 等^[9]在体外研究中发现,在给予七氟醚和芬太尼后数小时淋巴细胞凋亡率增加。Pirbudak 等^[10]在对 50 例成年患者手术使用七氟醚麻醉诱导 2 h 和 24 h 后中性粒细胞均明显增加,本文研究结果与上述研究一致。Schilling 等^[11]报道七氟醚调节致炎因子和抗炎因子参与机体的免疫调节,减轻机体炎症反应,手术前后中性粒细胞、单核细胞变化不明显,本研究结果与之不一致的原因可能与麻醉剂用量、麻醉诱导方法不同、手术性质和患者自身情况有关。七氟醚复合右美托咪定患者手术前后血常规指标差异无统计学意义,显示手术等因素可能通过影响 HIV 无症状感染期患者固有免疫从而抑制免疫功能,使用七氟醚复合右美托咪定能减少炎症反应,并且对固有免疫的保护作用优于单药使用。

本研究显示,手术后单独使用七氟醚或者右美托咪定的患者 $CD4^+$ 含量、 $CD4^+/CD8^+$ 比值明显降低, $CD8^+$ 含量升高。 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞属于 T 淋巴细胞亚群,是反应机体细胞免疫功能的重要指标, $CD4^+$ 是辅助 T 淋巴细胞,调节或协助机体免疫应答反应, $CD8^+$ 是细胞毒 T 淋巴细胞,机体含量过高会造成损伤。HIV 感染者免疫功能受损,表现为 $CD4^+$ 细胞含量减少,功能减退,同时 $CD8^+$ T 细胞含量增加,使 $CD4^+/CD8^+$ 比值降低。获得性免疫是特异性的免疫应答反应,和固有免疫一起共同参与机体对外来病原体的防御, T 淋巴细胞亚群的稳定在机体免疫系统中有重要意义,在肿瘤免疫和清除病毒感染过程中发挥主要作用。Keane 等^[12]报道七氟醚组麻醉诱导 24 h 后, $CD4^+$ 百分比明显降低, $CD4^+/CD8^+$ 比值明显升高,本文研究结果与上述研究一致。叶玲玲等^[13]研究表明,肝癌围术期患者七氟醚吸入麻醉结束时与麻醉前比较, $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均明显降低,但在术后 24 h 恢复至麻醉前水平。本研究与之差异原因,可能为麻醉对患者免疫功能的影响有暂时性和可逆性特点,一段时间后可恢复,然而对 AIDS 患者而言,由于其免疫系统功能缺陷,机体感染后恢复较慢。本文中不同处理方法的 HIV 感染手术患者全麻前后的病毒载量构成比差异均无统计学意义,可能与本院收治的患者均处于 HIV 无症状感染期,并按时按量服用抗病毒药物有关。与 S 组手术后比较, SD 组 $CD8^+$ 含量降低, $CD4^+/CD8^+$ 比值降低,并且 SD

组手术前后各指标均无统计学差异,显示全麻对 HIV 无症状感染期患者获得性免疫功能有影响,使用七氟醚复合右美托咪定对能够减轻免疫抑制,并且对获得性免疫功能的保护作用优于单药使用。

综上所述,七氟醚复合右美托咪定麻醉能够减轻全麻手术对 HIV 无症状感染期患者免疫系统的影响,但具体的作用机制、对术后并发症以及术后长期免疫功能的影响还需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 施明花. 七氟醚吸入麻醉与丙泊酚静脉麻醉对骨科大手术老年患者血液动力学及免疫功能的影响. 浙江创伤外科, 2017, 22(4): 794-796.
- [2] 种朋贵, 丁瑜, 陈丹慧, 等. 右美托咪啶预防心脏手术患者术后躁动和谵妄的临床研究. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(15): 1359-1362.
- [3] Cho JS, Lee MH, Kim SI, et al. The effects of perioperative anesthesia and analgesia on immune function in patients undergoing breast cancer resection: a prospective randomized study. Int J Med Sci, 2017, 14(10): 970-976.
- [4] 刘志毅, 唐芳, 宋志平, 等. 右美托咪定对食管癌根治术患者围术期免疫功能的影响. 中国当代医药, 2016, 23(12): 52-54, 58.
- [5] Morse MA, Garst J, Osada T, et al. A phase I study of dexamethasone immunotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. J Transl Med, 2005, 3(1): 9-17.
- [6] Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. N Engl J Med, 2014, 370(5): 444-454.
- [7] Hori Y, Ibuki T, Hosokawa T, et al. The effects of neurosurgical stress on peripheral lymphocyte subpopulations. J Clin Anesth, 2003, 15(1): 1-18.
- [8] 吴水晶, 方向明. 麻醉与免疫炎症反应. 中国继续医学教育, 2010, 2(4): 30-34.
- [9] Delogu G, Moretti S, Antonucci A, et al. Apoptosis and surgical trauma: dysregulated expression of death and survival factors on peripheral lymphocytes. Arch Surg, 2000, 135(10): 1141-1147.
- [10] Pirbudak Cocelli L, Ugur MG, Karadasli H. Comparison of effects of low-flow sevoflurane and desflurane anesthesia on neutrophil and T-cell populations. Curr Ther Res Clin Exp, 2012, 73(1-2): 41-51.
- [11] Schilling T, Kozian A, Kretschmar M, et al. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. Br J Anaesth, 2007, 99(3): 368-375.
- [12] Keane MJ. Dexmedetomidine and procedural sedation. Anaesth Intensive Care, 2011, 39(1): 133-134.
- [13] 叶玲玲, 武勇强, 黄园鹭. 两种麻醉方法对原发性肝癌围术期免疫学指标影响的检验分析. 国际检验医学杂志, 2017, 38(19): 2685-2687.

(收稿日期: 2018-01-29)