

• 论 著 •

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*

叶玲玲, 武勇强, 黄园鹭[△]

(南昌大学第一附属医院麻醉科, 南昌 330000)

摘要:目的 探讨两种麻醉方法对原发性肝癌围术期免疫学指标的影响。方法 收集 2010 年 12 月至 2015 年 12 月 86 例原发性肝癌患者围术期临床资料,分为对照组和研究组,每组 43 例。对照组给予七氟醚吸入麻醉,研究组给予丙泊酚静脉麻醉,比较采用不同麻醉方法后对 T 淋巴细胞亚群和白细胞介素 2(IL)-2、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的影响。结果 两组患者麻醉前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-2、IL-6、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),麻醉后两组患者 CD3⁺、CD8⁺、IL-2 水平在各时点差异均无统计学意义($P>0.05$)。和麻醉前(T0)比较,麻醉结束时(T1)两组患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著下降($P<0.05$),但对照组在术后 24 h(T2)恢复至麻醉前水平,而研究组在 T1、T2 时点以上指标均较对照组高($P<0.05$),IL-6 水平在 T1、T2 时点均显著高于 T0 时点($P<0.05$);和 T0 时点比较,TNF- α 在对照组逐渐升高($P<0.05$),而研究组仅在 T1 时点升高($P<0.05$),T2 时点恢复至麻醉诱导前。结论 丙泊酚和七氟醚麻醉对原发性肝癌免疫功能均有抑制作用,但丙泊酚静脉麻醉抑制程度相对较轻,应激反应较小。

关键词:原发性肝癌; 围术期; 免疫学; 丙泊酚; 七氟醚

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)19-2685-03

Analysis of the influence of two kinds of anesthesia methods on immunological indexes in patients with primary liver cancer during perioperative period*

YE Lingling, WU Yongqiang, HUANG Yuanlu[△]

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of two kinds of anesthesia methods on the immunological function of patients with primary liver cancer during perioperative period. **Methods** The clinical data of 86 cases of primary liver cancer from December 2010 to December 2015 were collected and divided into control group and study group, 43 cases in each group. The control group received sevoflurane inhalation anesthesia, and the study group was given intravenous anesthesia with propofol, the effects of different anesthesia methods on T lymphocyte subsets, IL-2, IL-6 and TNF- α were compared. **Results** The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, IL-2, IL-6 and TNF- α in the two groups before anesthesia were not statistically significant ($P>0.05$), there was no significant difference in CD3⁺, CD8⁺ and IL-2 between the two groups after anesthesia ($P>0.05$). Compared with T0 (before anesthesia), the two groups decreased significantly on CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ at the T1 (end of anesthesia) segment ($P<0.05$), but the control group returned to the pre anesthesia level in the T2 (24 h after surgery) segment, the indexes at the T1 and T2 segment in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the level of IL-6 at T1 and T2 segment were significantly higher than those at the T0 segment ($P<0.05$). Compared with T0, the control group increased gradually on TNF- α ($P<0.05$), while the study group only increased at the T1 segment ($P<0.05$), and the T2 segment was restored to the pre-anesthesia induction. **Conclusion** Propofol and sevoflurane could inhibit the immune function of primary hepatocellular carcinoma, but the degree of inhibition of propofol is relatively light, and with less stress response.

Key words: primary liver cancer; perioperative period; immunology; propofol; sevoflurane

原发性肝癌是临床上常见的恶性肿瘤,目前,早期肝癌最有效的治疗方法是根治性手术切除。现代肿瘤免疫学证实,机体免疫和恶性肿瘤呈正相关,免疫低下容易诱发肿瘤发生、发展,而肿瘤发生又会破坏免疫功能;在临床上表现为 T 淋巴细胞亚群和免疫球蛋白水平变化。肝癌患者免疫功能低下,而手术创伤、麻醉等因素均会造成免疫功能抑制,特别是细胞免疫功能,术后因感染、电解质紊乱等增加病死率。有研究显示,不同麻醉方法和麻醉药物对围术期细胞免疫功能有不同程度的影响^[1],但具体麻醉方法对免疫功能影响性目前报道不一,缺乏统一标准,造成在临床上对肝癌围术期麻醉方法不一,对术后疗效也有所影响。本次研究分析了两种麻醉方法对原发性

肝癌围术期免疫学指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2010 年 12 月至 2015 年 12 月 86 例原发性肝癌患者围术期临床资料,分为对照组和研究组。对照组 43 例,其中男 24 例,女 19 例;年龄 49~67 岁,平均(58.2 $\pm$ 3.2)岁;Child-Pugh 分级:A 级 22 例,B 级 21 例;肿瘤大小 3~8 cm,平均(4.5 $\pm$ 1.4)cm;清蛋白水平为(38.7 $\pm$ 3.6)g/L。研究组 43 例,其中男 22 例,女 21 例;年龄 47~69 岁,平均(58.4 $\pm$ 3.4)岁;Child-Pugh 分级:A 级 24 例,B 级 19 例;肿瘤大小 2~7 cm,平均(4.3 $\pm$ 1.2)cm;清蛋白水平为(38.5 $\pm$ 3.4)g/L。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),

* 基金项目:江西省自然科学基金资助项目(20151BAB205101)。

作者简介:叶玲玲,女,医师,主要从事临床麻醉方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wzj-hyl@163.com。

具有可比性。纳入标准:纳入患者均经病理组织学明确为原发性肝癌,且试验前均未接受放疗、化疗等治疗,均未接受影响免疫功能指标的药物治

1.2 治疗方案 所有患者入手术室后建立静脉通道,常规监测平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血氧饱和度(SpO₂)、呼吸频率(RR),麻醉开始前 30 min 注射咪达唑仑 0.05 mg/kg,对照组给予吸氧,氧流量为 8 L/min,然后吸入 8%七氟醚,患者意识消失后静脉注射舒芬太尼 0.4 μg/kg 和阿曲库铵 0.2 mg/kg。麻醉完全后维持给予 3%七氟醚,氧流量为 2 L/min。研究组麻醉诱导采用丙泊酚 2 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μg/kg 和阿曲库铵 0.2 mg/kg,并给

1.3 观察指标 分别在麻醉前(T0)、麻醉结束时(T1)和术后 24 h(T2) 3 个时点检测 MAP、HR、SpO₂、RR 水平变化情况。然后分别在 T0、T1、T2 3 个时点抽取静脉血 2 mL,采用流式细胞术观察免疫学指标 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平变化情况。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法观察白细胞介素 2(IL-2)、IL-6、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)水平变化情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行比较;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验进行比较,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者围术期心电图监护指标比较 两组患者在 T0、T1、T2 时点 MAP、HR、RR、SpO₂ 水平比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

表 1 两组患者围术期心电图监护指标比较($\bar{x} \pm s$)				
指标	组别	T0	T1	T2
MAP(mm Hg)	对照组	81.67±9.45	80.94±9.35	84.67±10.11
	研究组	81.72±9.47	81.11±9.37	85.11±10.13
HR(次/分)	对照组	83.63±10.23	82.46±11.12	82.17±10.94
	研究组	84.11±10.25	82.67±11.14	83.11±10.97
SpO ₂ (%)	对照组	98.45±1.34	92.11±1.56	98.83±1.11
	研究组	98.51±1.31	93.01±1.52	98.84±1.13
RR(次/分)	对照组	15.67±3.44	16.11±3.96	16.63±4.11
	研究组	15.71±3.47	16.14±3.98	16.68±4.09

2.2 两组患者围术期免疫学指标比较 两组患者麻醉前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-2、IL-6、TNF-α 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),麻醉后两组 CD3⁺、CD8⁺、IL-2 在各时间点比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),和 T0 时点比较,T1 时点两组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著下降(*P* < 0.05),但对照组在 T2 时点恢复至麻醉前水平,而研究组在 T1、T2 时点以上指标均较对照组高(*P* < 0.05),IL-6 水平在 T1、T2 时点均显著高于 T0 时点(*P* < 0.05);和 T0 时点比较,TNF-α 在对照组逐渐升高(*P* < 0.05),而研究组仅在 T1 时点升高(*P* < 0.05),T2 时点恢复至麻醉诱导前,见表 2。

表 2 两组患者围术期免疫学指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	T0	T1	T2
CD3 ⁺ (%)	对照组	43.43±3.14	42.11±3.08	42.67±2.99
	研究组	43.45±3.16	42.15±3.11	42.71±3.02
CD4 ⁺ (%)	对照组	32.14±2.89	18.66±2.56 ^b	25.75±3.25 ^{bc}
	研究组	33.11±2.91	26.34±3.11 ^{ab}	32.11±3.51 ^{ac}
CD8 ⁺ (%)	对照组	33.89±2.12	32.25±2.78	33.11±2.91
	研究组	33.86±2.14	32.27±2.79	33.14±2.94
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	对照组	1.32±0.41	0.72±0.24 ^b	1.31±0.36 ^c
	研究组	1.34±0.39	1.02±0.31 ^{ab}	1.42±0.51 ^a
IL-2(pg/mL)	对照组	13.93±4.32	14.12±4.18	15.12±5.14
	研究组	12.94±4.29	13.98±4.16	14.86±4.97
IL-6(pg/mL)	对照组	68.73±12.74	134.53±16.53 ^b	152.62±20.61 ^{bc}
	研究组	68.94±12.69	120.83±18.95 ^{ab}	123.75±17.94 ^{ab}
TNF-α(pg/mL)	对照组	87.94±13.23	94.66±15.89 ^b	115.12±17.15 ^{bc}
	研究组	88.11±13.31	91.78±21.57	84.23±15.63 ^a

注:与同时点对照组比较,^a*P* < 0.05;与同组 T0 时点比较,^b*P* < 0.05;与同组 T1 时点比较,^c*P* < 0.05。

3 讨 论

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤,因合并肝硬化、肝储备功能不足,往往伴有免疫抑制,会在手术刺激和麻醉药物应用后进一步影响免疫功能,增加术后并发症,引起肿瘤扩散,对术后恢复影响大^[2]。有研究显示,麻醉药物能抑制 T 淋巴细胞,且其持续时间较长,进而对患者免疫功能产生影响^[3-4]。本研究中丙泊酚和七氟醚均为临床上常见麻醉药物,丙泊酚起效快,作用时间短,是临床上应用广泛的静脉麻醉药物。而七氟醚是一种吸入性麻醉药。

T 淋巴细胞亚群是判断机体细胞免疫水平的重要方法之

一,其大致可分为 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞亚群,CD4⁺/CD8⁺ 水平是反映细胞免疫平衡敏感的指标,肝癌患者本身存在免疫功能紊乱,表现为 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平下降,CD8⁺ 水平升高^[5]。CD4⁺ 为辅助性 T 细胞,CD8⁺ 为诱导性 T 细胞,D3⁺ 为免疫应答的 T 细胞总量,CD4⁺ T 细胞能通过分泌细胞因子和表达分子从而调节免疫反应的启动和最终强弱,而 CD8⁺ T 细胞是细胞毒性 T 淋巴细胞,其数量多时则会损伤机体^[6]。本研究结果显示,和 T0 时点比较,T1 时点两组患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著下降,但对照组在 T2 时点恢复至麻醉前水平,而研究组在 T1、T2 时点以上指标均较对照组高。这说

明丙泊酚麻醉后能减轻免疫功能抑制,能尽早恢复至麻醉前状态。有研究显示,丙泊酚对机体有抑制应激反应,能抑制癌细胞破坏肝癌单核细胞,减少癌细胞转移率^[7-8]。

IL-2 使 T 细胞产生免疫调节因子,其能直接作用于肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞生长,而本研究结果显示 IL-2 水平无明显变化,说明在应激状态大小上两种麻醉方法相近。IL-6 诱使淋巴细胞、单核巨噬细胞产生,能促进肿瘤增殖,作为神经-内分泌-免疫功能重要介质,在启动内源性全身炎性反应上有重要作用,但其水平和炎性反应程度及持续时间呈正相关^[9]。本研究结果显示,随着麻醉时间延长,IL-6 水平显著增高,但丙泊酚麻醉后 IL-6 水平在术后 24 h 显著下降,这可能是由于丙泊酚能刺激外周血单核细胞合成,释放 IL-6,抑制 IL-6 中性粒细胞凋亡障碍,避免机体炎性反应过度增加^[10-11]。

TNF- α 能直接造成肿瘤细胞死亡,和干扰素有协同作用,能共同杀死肿瘤细胞,麻醉后因应激反应激活单核巨噬细胞^[12],造成其水平增高,但丙泊酚升高不显著,麻醉 24 h 后基本恢复至麻醉诱导前,这说明丙泊酚麻醉对肝癌患者免疫功能影响较低。

综上所述,七氟醚和丙泊酚对原发性肝癌围术期免疫功能均有抑制作用,能激活应激反应,但丙泊酚静脉麻醉在抑制免疫功能程度上相对较轻,应激反应较小,故可作为原发性肝癌常规麻醉方法。

参考文献

[1] 刘江,王素洁,王景丰. 两种麻醉方法对原发性肝癌围术期免疫学指标的影响[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(3): 382-384.

[2] 钟国成,吴超群,陈青,等. 高强度聚焦超声治疗肝癌的免疫学效应及影像学评估[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014,36(9):709-713.

(上接第 2684 页)

B Phys Biol Sci,2010,86(6):588-610.

[4] Ishikawa T,Factor VM,Marquardt JU,et al. Hepatocyte growth factor/c-met signaling is required for stem-cell-mediated liver regeneration in mice[J]. Hepatology,2012, 55(4):1215-1226.

[5] 斯诚. 血清肝细胞生长因子和转化生长因子- β 在乳腺癌血清中的表达及临床意义[J]. 实用预防医学,2014,21 (6):747-749.

[6] Scagliotti GV,Novello S,von Pawel J. The emerging role of MET/HGF inhibitors in oncology[J]. Cancer Treat Rev,2013,39(7):793-801.

[7] 谷光福,朱正秋. MACC1,HGF,c-Met 与妇科恶性肿瘤的相关性研究[J]. 徐州医学院学报,2016,36(1):208-210.

[8] Minuti G,Cappuzzo F,Duchnowska R,et al. Increased MET and HGF gene copy numbers are associated with trastuzumab failure in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Br J Cancer,2012,107(5):793-799.

[9] Veenstra C,Pérez-Tenorio G,Stelling A,et al. Met and its ligand HGF are associated with clinical outcome in breast cancer[J]. Oncotarget,2016,7(24):1-15.

[3] 王明鑫,袁庆忠,赵希学,等. 射频联合脐血细胞因子诱导的杀伤细胞治疗肝癌免疫学分析[J]. 中国医疗前沿, 2012,1(16):7-8.

[4] 原志军,殷振奎,原志芳,等. 全凭静脉麻醉与吸入麻醉对口腔恶性肿瘤患者免疫细胞的影响研究[J]. 中国医师杂志,2012,14(5):628-630.

[5] 吴寒. 全麻联合硬膜外麻对结肠癌手术患者免疫功能的影响[J]. 医学临床研究,2016,33(9):1764-1766.

[6] 王有恒. 不同麻醉方式对恶性肿瘤患者围麻醉期 T 淋巴细胞亚群的影响分析[J]. 中国医药导刊,2011,13(11): 1991-1992.

[7] 王臻,李晓帆,王晖,等. 深麻醉对行腹腔镜胃癌根治术患者血气及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22 (14):1577-1579.

[8] 武苗. 七氟醚对老年胃癌患者围术期免疫功能的影响 [D]. 太原:山西医科大学,2015.

[9] 段立杰. 不同麻醉方法对胃癌手术患者细胞免疫功能的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2010,26(4):374-375.

[10] 任凌云,杨进国,曾文强. 七氟烷吸入和丙泊酚静脉维持对腹部手术老年患者免疫功能及血流动力学的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2010,26(9):927-928.

[11] 王言武. 2 种不同麻醉方法对腹腔镜结肠癌患者围术期细胞免疫及 IL-6 的影响[J]. 实用癌症杂志,2015,9(3): 355-358.

[12] 高峰,吴震. 不同麻醉方式对胃癌根治术患者 Th1/Th2 平衡的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版),2014,7 (4):405-408.

(收稿日期:2017-04-03 修回日期:2017-05-21)

[10] Lee YH,Apolo AB,Agarwal PK,et al. Characterization of HGF/Met signaling in cell lines derived from urothelial carcinoma of the bladder[J]. Cancers,2014,6(4):2313-2329.

[11] Miekus K. The Met tyrosine kinase receptor as a therapeutic target and a potential cancer stem cell factor responsible for therapy resistance (Review)[J]. Oncol Rep, 2017,37(2):647-656.

[12] Cecchi F,Rabe DC,Bottaro DP. Targeting the HGF/Met signaling pathway in cancer therapy[J]. Expert Opin Ther Targets,2012,16(6):553-572.

[13] 孟永梅. iTRAQ 多重化学标记串联质谱技术在蛋白质组学中的应用[J]. 中华中医药学刊,2016,34(4):795-798.

[14] 李鹏飞,王燕,陶蓓蓓,等. 稳定同位素 iTRAQ 标记/高效液相色谱-串联质谱法同时定量分析人体中 42 种氨基酸及典型病例[J]. 分析化学,2012,40(5):762-767.

[15] 杨铭,林芳,和婷,等. Stathmin 表达水平与乳腺癌细胞侵袭能力相关性研究[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(5): 14-17.

(收稿日期:2017-04-01 修回日期:2017-05-19)