

·药物与临床·

羟考酮联合舒芬太尼术后镇痛对胃癌根治术患者细胞免疫功能的影响

陈帆,胡继成,柴小青,王迪

(安徽医科大学附属省立医院麻醉科,安徽 合肥 230001)

摘要:目的 观察羟考酮联合舒芬太尼术后镇痛对胃癌患者细胞免疫功能的影响。方法 收集2020年6月1日~11月30日收入安徽医科大学附属省立医院普外科行择期胃癌根治术的60例患者作为研究对象。采用随机数字表法分为羟考酮联合舒芬太尼镇痛组(O+S组, $n=30$)和舒芬太尼镇痛组(S组, $n=30$)。两组均采用常规标准化麻醉方法,所有患者术后使用静脉自控镇痛(PCIA),O+S组镇痛泵配方为舒芬太尼 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 、羟考酮 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 和昂丹司琼 16mg ,S组配方为舒芬太尼 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 和昂丹司琼 16mg 。于术前(T_0)、术毕(T_1)、术后24h(T_2)、术后72h(T_3)和术后1周(T_4)时采集患者外周静脉血,检测外周血 $\text{CD}3^+$ T细胞、 $\text{CD}4^+$ T细胞、 $\text{CD}8^+$ T细胞和NK细胞水平,计算 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 比值。结果 与 T_0 比较,两组在 T_1 至 T_3 时 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、NK和 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 均有不同程度的降低($P<0.05$); T_1 时两组 $\text{CD}8^+$ 水平升高($P<0.05$);两组 T_0 和 T_1 时免疫指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$); T_2 和 T_3 时O+S组 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、NK和 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 下降程度较S组轻($P<0.05$);在 T_4 时O+S组 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、NK和 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而S组仍低于术前($P<0.05$)。结论 与单用舒芬太尼相比,羟考酮联合舒芬太尼用作术后静脉镇痛对于胃癌患者细胞免疫抑制减轻,且使得免疫功能恢复更快。

关键词:羟考酮;静脉自控镇痛;免疫功能;胃癌

中图分类号:R614

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.13.044

文章编号:1006-1959(2021)13-0160-04

Effects of Postoperative Analgesia of Oxycodone Combined with Sufentanyl on Cellular Immune Function in Patients Undergoing Radical Gastric Cancer Surgery

CHEN Fan, HU Ji-cheng, CHAI Xiao-qing, WANG Di

(Department of Anesthesiology, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui, China)

Abstract: Objective To observe the effect of oxycodone combined with sufentanyl for postoperative analgesia on cellular immune function in patients with gastric cancer. Methods From June 1, 2020 to November 30, 2020, 60 patients who were admitted to the General Surgery Department of the Provincial Hospital of Anhui Medical University who underwent elective radical resection of gastric cancer were collected as the research objects. Using random number table method, they were divided into oxycodone combined with sufentanyl analgesia group (O+S group, $n=30$) and sufentanyl analgesia group (S group, $n=30$). Both groups used conventional standardized anesthesia methods. All patients received PCIA after surgery. The analgesic pump formula of O+S group was sufentanyl $2\mu\text{g}/\text{kg}$, oxycodone $0.3\text{mg}/\text{kg}$ and ondansetron 16mg . The formula of group S was sufentanyl $2\mu\text{g}/\text{kg}$ and ondansetron 16mg . Peripheral venous blood was collected before surgery (T_0), after surgery (T_1), 24h after surgery (T_2), 72h after surgery (T_3), and 1 week after surgery (T_4). The levels of peripheral blood $\text{CD}3^+$ T cells, $\text{CD}4^+$ T cells, $\text{CD}8^+$ T cells and NK cells were detected, and the ratio of $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ was calculated. Results Compared with T_0 , $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, NK and $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ in the two groups all decreased to different degrees from T_1 to T_3 ($P<0.05$). The $\text{CD}8^+$ levels of the two groups increased at T_1 ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in immune indexes between the two groups at T_0 and T_1 ($P>0.05$). At T_2 and T_3 , $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, NK and $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ in O+S group decreased less than that in S group ($P<0.05$). At T_4 , the $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, NK, and $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ in the O+S group were not significantly different from those before the operation ($P>0.05$), while the S group was still lower than that before the operation ($P<0.05$). Conclusion Compared with sufentanyl alone, oxycodone combined with sufentanyl used for postoperative intravenous analgesia can reduce cellular immune suppression in patients with gastric cancer and make the immune function recover faster.

Key words: Oxycodone; Patient-controlled intravenous analgesia; Immune function; Gastric cancer

胃癌(gastric cancer)是全球最常见的恶性肿瘤之一,大多数患者需要手术治疗。胃癌患者术前常存在不同程度的免疫功能抑制,外科操作和手术过程中所用的麻醉相关药物等可能加重患者免疫功能的

抑制^[1-3]可能增加术后感染率、肿瘤转移和复发^[4]。手术过程中产生的应激会产生术后疼痛,进而增加机体应激反应,导致患者免疫功能抑制^[5]。因此,选取合适而有效的术后镇痛对于减轻患者术后免疫抑制尤为重要。羟考酮是一种半合成的阿片受体激动剂,具有 μ 和 κ 受体双重激动的作用,广泛用于中重度慢性疼痛治疗^[6,7]。本研究拟探讨羟考酮联合舒芬太尼术后镇痛对胃癌患者细胞免疫功能的影响,为患者合理的术后镇痛以及早期康复提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2020年6月1日~11月30日收

基金项目:1. 安徽省重点研究与开发计划项目(编号:1804h08020286);2. 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(编号:320.6750.16166)

作者简介:陈帆(1995.6-),女,安徽池州人,硕士研究生,住院医师,主要从事临床麻醉工作

通讯作者:柴小青(1962.7-),男,安徽合肥人,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事临床麻醉工作

入安徽医科大学附属省立医院普外科择期胃癌根治术的60例患者,意识清楚,年龄35~65岁,ASA分级Ⅰ或Ⅱ级,性别无限制,BMI 18~27 kg/m²。排除标准:①术前合并严重心脏、大脑、肾脏等疾病;②术前有胃癌放化疗病史;③术前有严重肺部感染;④自身有免疫性疾病;⑤手术时间<120 min。采用随机数字

表法分为两组,羟考酮联合舒芬太尼组30例(O+S组);舒芬太尼组30例(S组)。所有手术由相同团队的胃肠外科医师采用同一术式完成。本课题已获得医院伦理委员会的批准,患者签署知情同意书。两组一般资料及术中情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究可行,见表1。

表1 两组一般情况及术中情况各指标比较($\bar{x}\pm s, n$)

| 组别 | <i>n</i> | 年龄(岁) | 性别(男/女) | ASA(Ⅰ/Ⅱ) | BMI(kg/m ²) | 手术时间(min) | 丙泊酚用量(mg) |
|----------|----------|------------------|----------------|----------------|-------------------------|------------------|------------------|
| O+S组 | 30 | 49.51±6.23 | 18/12 | 7/23 | 21.31±1.90 | 215.50±18.25 | 1077.25±77.67 |
| S组 | 30 | 51.06±7.25 | 21/9 | 5/25 | 22.06±2.27 | 221.44±21.55 | 1120.36±114.12 |
| 统计值 | | <i>t</i> =-0.842 | $\chi^2=0.659$ | $\chi^2=0.417$ | <i>t</i> =-1.223 | <i>t</i> =-1.119 | <i>t</i> =-1.718 |
| <i>P</i> | | 0.403 | 0.417 | 0.519 | 0.226 | 0.268 | 0.091 |

| 组别 | 瑞芬太尼用量(μg) | 输液总量(ml) | 术中出血量(ml) | 尿量(ml) |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| O+S组 | 2214.05±81.26 | 2138.45±115.67 | 421.23±89.25 | 456.45±118.67 |
| S组 | 2182.34±61.28 | 2104.23±178.76 | 382.36±61.45 | 487.23±123.58 |
| 统计值 | <i>t</i> =1.747 | <i>t</i> =0.879 | <i>t</i> =1.976 | <i>t</i> =-0.978 |
| <i>P</i> | 0.086 | 0.383 | 0.053 | 0.332 |

1.2 方法 常规术前准备,所有患者术后使用静脉自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)。开放静脉通路,监测ECG、NIBP、SPO₂、HR和麻醉深度数值。麻醉诱导:按顺序注射咪达唑仑(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H19990027,规格:1 ml:5 mg)0.05 mg/kg、丙泊酚(Aspen Pharma Trading Limited,批准文号H20171275,规格:50 ml/500 mg)2 mg/kg、舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H42022076,规格:1 ml:50 μg)0.5 μg/kg和罗库溴铵(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20093186,规格:5 ml:50 mg)0.8 mg/kg,达到插管条件后,经口置入气管导管,行机械通气,均采用容控模式,参数设置:通气潮气量10 ml/kg,通气频率10~13次/min,在建立气腹后调节呼吸频率维持P ET CO₂ 35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。麻醉维持:靶控输注丙泊酚和瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20030197,规格:1 mg/支),设定血浆靶浓度分别为2~4 mg/ml和2~4 ng/ml,维持血压波动的幅度不超过术前的20%。根据手术需求间断注射顺苯磺酸阿曲库铵(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20060869,规格:10 mg/支)0.05 mg/kg,维持Narcotrend指数值在37~65波动。术毕入恢复室拔管。两组患者术毕拔管后接ZZB-1型镇痛泵,O+S组PCIA配方为舒芬太尼2 μg/kg、羟考酮(Napp Pharmaceuticals Limited,批准文号H20130314,规格:1 ml:10 mg)0.3 mg/kg加昂丹司琼(哈尔滨三联药业股份有限公司,国药准字H20059359,规格:4 ml:8 mg)16 mg;S组配方为舒

芬太尼2 μg/kg加昂丹司琼16 mg,两组都用生理盐水稀释至100 ml。两组背景输注速度为2 ml/h,锁定时间20 min。

1.3 观察指标 于术前(T₀)、术毕(T₁)、术后24 h(T₂)、术后72 h(T₃)和术后1周(T₄)时抽取静脉血样2 ml,用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和NK细胞水平。计算CD4⁺/CD8⁺比值。同时记录术中总输液量、尿量、术中出血量、手术时间、麻醉药物使用情况,测定两组患者术后24 h(T₂)、术后72 h(T₃)静息VAS评分和动态VAS评分。并记录术后不良反应的发生情况。

1.4 统计学方法 用SPSS 18.0统计学软件进行统计分析,对于正态分布的计量资料,用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用*t*检验,组内不同时点重复测量设计的计量资料比较用重复测量方差分析,计数资料比较使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时点T淋巴细胞亚群的变化 与T₀比较,两组患者T淋巴细胞亚群、CD4⁺/CD8⁺和NK细胞水平在T₁至T₃时均减低($P<0.05$),在T₀和T₁时两组间免疫指标无统计学意义($P>0.05$);在T₂和T₃时,O+S组患者T淋巴细胞亚群、CD4⁺/CD8⁺和NK细胞水平虽低于T₀,但均高于S组($P<0.05$);在T₄时,O+S组患者T淋巴细胞亚群、CD4⁺/CD8⁺和NK细胞水平跟术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而S组仍低于术前($P<0.05$);在T₁时,两组患者CD8⁺水平均较T₀增高($P<0.05$),但两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组CD8⁺T细胞在其他采集点相比较无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.2 两组术后 VAS 评分比较 在 T_2 和 T_3 时, O+S 组患者静态 VAS 评分和动态 VAS 评分均低于 S 组 ($P<0.05$), 见表 3。

2.3 两组术后不良反应发生率比较 两组术后不良反应比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 2 两组不同时点 T 淋巴细胞亚群的变化 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 指标 | T_0 | T_1 | T_2 | T_3 | T_4 |
|-------|------------------------------------|------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| O+S 组 | CD3 ⁺ (%) | 64.53±4.66 | 55.19±5.21 ^a | 51.86±5.10 ^{ab} | 58.40±6.33 ^{ab} | 63.32±7.11 ^b |
| | CD4 ⁺ (%) | 37.22±3.63 | 33.10±4.36 ^a | 32.96±3.95 ^{ab} | 34.31±3.82 ^{ab} | 36.86±4.19 ^b |
| | CD8 ⁺ (%) | 23.25±1.53 | 26.46±3.61 ^a | 24.11±2.07 | 23.56±1.93 | 23.70±1.19 |
| | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 2.25±0.93 | 1.76±0.35 ^a | 1.68±0.65 ^{ab} | 1.89±0.56 ^{ab} | 2.12±0.38 ^b |
| | NK(%) | 23.10±3.62 | 17.96±2.10 ^a | 16.25±3.01 ^{ab} | 19.06±1.33 ^{ab} | 22.62±3.75 ^b |
| S 组 | CD3 ⁺ (%) | 63.37±5.41 | 54.76±4.35 ^a | 45.93±4.61 ^a | 52.71±5.06 ^a | 57.91±6.62 ^a |
| | CD4 ⁺ (%) | 36.52±4.31 | 32.90±5.02 ^a | 28.91±4.71 ^a | 30.46±4.25 ^a | 33.63±6.21 ^a |
| | CD8 ⁺ (%) | 22.66±2.03 | 25.91±3.15 ^a | 23.71±1.65 | 22.99±1.733 | 22.25±2.36 |
| | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 2.15±0.73 | 1.77±0.65 ^a | 1.43±0.33 ^a | 1.65±0.71 ^a | 1.85±0.46 ^a |
| | NK(%) | 22.73±3.01 | 17.05±2.46 ^a | 14.23±2.33 ^a | 15.91±2.17 ^a | 18.87±2.56 ^a |

注: 与 T_0 比较, ^a $P<0.05$; 在 T_2, T_3 和 T_4 时, 与 S 组比较, ^b $P<0.05$

表 3 两组术后 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | n | VAS 评分 | T_2 | T_3 |
|-------|-----|--------|------------------------|------------------------|
| O+S 组 | 30 | 静态 VAS | 3.41±1.20 ^a | 1.15±1.06 ^a |
| | | 动态 VAS | 4.83±2.31 ^a | 2.23±0.71 ^a |
| S 组 | 30 | 静态 VAS | 5.16±2.05 | 3.35±1.92 |
| | | 动态 VAS | 6.56±1.91 | 4.53±2.65 |

注: 在 T_2 和 T_3 时, 与 S 组比较, ^a $P<0.05$

表 4 两组术后不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

| 组别 | n | 恶心 | 呕吐 | 呼吸抑制 | 皮肤瘙痒 | 伤口感染 |
|-------|-----|-----------|----------|----------|------|----------|
| O+S 组 | 30 | 10(33.33) | 7(21.21) | 3(10.00) | 0 | 3(10.00) |
| S 组 | 30 | 7(21.21) | 3(10.00) | 0 | 0 | 3(10.00) |

3 讨论

胃癌是常见的消化道肿瘤, 发病几率较高, 手术治疗是其主要的治疗方式, 但术后疼痛控制管理不佳所导致的应激反应会对机体免疫功能产生抑制, 影响患者的生存期和增加术后肿瘤复发的风险^[9]。舒芬太尼是术后静脉镇痛常用的阿片类药物, 能够抑制神经内分泌系统变化而引起炎症因子和皮质醇的产生, 从而减轻炎症反应来减轻机体的应激^[9]。羟考酮是临床上唯一的 μ 和 κ 双受体激动剂, 主要作用于 κ 为主, 对伤害性疼痛和内脏痛都有很好的治疗效果^[6], 既往研究显示^[9-11], 羟考酮能够预防术后免疫功能的下降, 改善术后免疫功能, 减轻炎症反应。本研究探讨了羟考酮联合舒芬太尼术后镇痛对胃癌患者细胞免疫功能的影响。

T 细胞介导的细胞免疫在机体免疫功能中发挥重要作用。辅助性 T 细胞即 CD4⁺T 细胞, 抑制性 T 细胞和细胞毒 T 细胞即 CD8⁺T 细胞, 恒定的 CD4⁺/CD8⁺维持着细胞免疫反应的平衡, CD4⁺/CD8⁺降低表明有一定程度的免疫抑制, 是疾病严重程度及预后

不良的重要标志。CD3⁺T 细胞代表外周血成熟的 T 淋巴细胞, NK 细胞是具有自然杀伤活性的广谱细胞毒作用淋巴细胞, 具有免疫监视、免疫调节、免疫防御和抗肿瘤等作用^[12,13]。

本研究结果显示, 与 T_0 比较, 两组患者 T 淋巴细胞亚群、CD4⁺/CD8⁺和 NK 细胞水平在 $T_1 \sim T_3$ 时均减低 ($P<0.05$), 说明麻醉或者手术会抑制患者免疫功能。在 T_0 和 T_1 时, 两组患者免疫相关指标比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 在 T_2 和 T_3 时, O+S 组患者 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺和 NK 细胞水平虽低于 T_0 , 但均高于 S 组 ($P<0.05$), 说明羟考酮联合舒芬太尼用作术后静脉镇痛能够减轻术后患者免疫功能的抑制。在 T_4 时, O+S 组患者 T 淋巴细胞亚群、CD4⁺/CD8⁺和 NK 细胞水平和术前无差异 ($P>0.05$), 而 S 组仍低于术前 ($P<0.05$), 表明在使用羟考酮联合舒芬太尼用作术后静脉镇痛后, 患者免疫功能恢复更快。此外, 在 T_2 和 T_3 时, O+S 组患者静态 VAS 评分和动态 VAS 评分均低于 S 组 ($P<$

(下转第 169 页)

(上接第 162 页)

0.05),二者联合应用,产生协同镇痛作用,镇痛作用优于单用舒芬太尼,降低了术后疼痛应激对患者免疫功能的影响。并且两组患者术后不良反应无差异($P>0.05$),说明羟考酮联合舒芬太尼能够在相对安全的情况下提供更好的术后镇痛效果。

综上所述,对于全麻下胃癌根治术患者术后应用羟考酮联合舒芬太尼静脉镇痛较单用舒芬太尼相比不仅能够减轻患者细胞免疫功能的抑制,且使患者细胞免疫功能恢复更快。

参考文献:

- [1]曹悦,张学康.麻醉药物对癌症患者围术期免疫功能的影响[J].实用临床医学,2020,2(7):86-89,94.
- [2]O'Dwyer MJ,Owen HC,Torrance HD.The perioperative immune response[J].Curr Opin Crit Care,2015,21(4):336-342.
- [3]Cui JH,Jiang WW,Liao YJ,et al.Effects of oxycodone on immune function in patients undergoing radical resection of rectal cancer under general anesthesia [J].Medicine (Baltimore), 2017, 96(31):e7519.
- [4]Chen ZW,Zhang PD,Xu Y,et al.Surgical stress and cancer progression:the twisted tango[J].Mol Cancer,2019,2;18(1):132.
- [5]Wang RD,Zhu JY,Zhu Y,et al.Perioperative analgesia with parecoxib sodium improves postoperative pain and immune function in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J].J Eval Clin Pract,2020,26(3):992-1000.
- [6]李萌璐,刘陈静,李学峰,等.右美托咪定联合羟考酮对胸科手术苏醒期躁动的影响[J].中国实验诊断学,2019,23(1):105-106.
- [7]王维嘉,任立英,龚亚红,等.盐酸羟考酮注射液用于术后患者静脉自控镇痛的回顾性分析 [J]. 中国医学科学院学报, 2020,42(1):91-95.
- [8]庞海涛.右美托咪定复合舒芬太尼镇痛对老年髋关节置换术后患者镇痛效果、应激反应及炎症因子的影响[J].中国实验诊断学,2017,21(11):1897-1901.
- [9]Wang HJ,Ding JF,Yu YL,et al.Effects of oxycodone hydrochloride on immune function and biochemical indexes in puerperas undergoing cesarean section [J].J Biol Regul Homeost Agents,2019,33(1):91-96.
- [10]Hassan HE,Myers AL,Lee IJ,et al.Regulation of gene expression in brain tissues of rats repeatedly treated by the highly abused opioid agonist,oxycodone: microarray profiling and gene mapping analysis[J].Drug Metab Dispos,2018,38(1):157-167
- [11]张骥,崔雯,刘小彬.盐酸羟考酮注射液超前镇痛对肱骨骨折手术患者术后血清细胞免疫因子及镇痛效果的影响 [J].中国生化药物杂志,2015,35(10):56-58.
- [12]Loose D, Van de Wiele C.The immune system and cancer[J].Cancer Biother Radiopharm,2009,24(3):369-376.
- [13]Jiang S,Yan W.T-cell immunometabolism against cancer[J].Cancer Lett,2016,382(2):255-258.

收稿日期:2021-01-04;修回日期:2021-01-12

编辑/肖婷婷