

[文章编号] 1000-1182(2007)06-0554-03

丙泊酚和异氟醚麻醉对舌癌围术期患者细胞因子反应的影响

郁葱¹, 罗玉琳¹, 肖水生², 张青¹, 陈思路¹

(1.重庆医科大学附属口腔医院 麻醉科; 2.颌面外科, 重庆 400015)

[摘要] 目的 比较丙泊酚和异氟醚麻醉对舌鳞癌围术期患者炎性和抗炎性细胞因子反应的影响。方法 选择24例拟行舌鳞癌根治手术的患者, 随机分为丙泊酚组(P组)和异氟醚组(I组)。P组手术中麻醉维持采用丙泊酚5-8 mg·kg⁻¹·h⁻¹; I组麻醉维持采用异氟醚, 维持呼气末浓度为体积分数0.6%。于麻醉诱导前(T0)、手术结束时(T1)、术后24 h(T2)和术后48 h(T3)分别采集外周静脉血, 用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素(IL)-6和IL-10水平, 并记录4个观测点的平均动脉压和直肠温度。结果 两组患者T1、T2和T3时的IL-6、IL-10质量浓度均较术前明显增加(P<0.05), 均于T1点达到峰值, 术后24 h开始回落; I组IL-6质量浓度在T1点时高于P组(P<0.01), 而IL-10质量浓度在T1、T2点时低于P组(P<0.05)。两组患者的平均动脉压和直肠温度在4个观测点均无统计学差异(P>0.05)。结论 丙泊酚全静脉麻醉对舌癌根治术后炎症反应比异氟醚轻, 对预防严重并发症具有潜在的治疗意义。

[关键词] 丙泊酚; 异氟醚; 白细胞介素; 舌肿瘤

[中图分类号] R614.1 **[文献标识码]** A

Influence of propofol and isoflurane on cytokines response to cancer surgery during perioperative period
YU Cong¹, LUO Yu-lin¹, XIAO Shui-sheng², ZHANG Qing¹, CHEN Si-lu¹. (1. Dept. of Anesthesiology, The Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China; 2. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, The Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China)

[Abstract] Objective To compare the influence of propofol and isoflurane on pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine response to perioperative period of tongue cancer surgery. Methods Twenty-four adult patients undergone the operation of tongue cancer were assigned to two groups randomly, propofol group (Group P) and isoflurane group (Group I). In group P, anesthesia was induced with fentanyl 2-3 μg/kg, propofol 2 mg/kg, atracurium 0.6 mg/kg and maintained with propofol 5-8 mg·kg⁻¹·h⁻¹ and inhalation of 50% nitrous oxide (N₂O O₂=50% 50%). In group I, anesthesia was induced with 3%-4% isoflurane, fentanyl 2-3 μg/kg, diazepam 0.06-0.1 mg/kg, atracurium 0.6 mg/kg and maintained with inhalation of 50% N₂O and isoflurane ended-tidal isoflurane was maintained at 0.6%), in two groups atracurium was given intermittently. Blood samples were taken from peripheral vein before anesthesia (T0), at the end of operation (T1), 24 h (T2) and 48 h (T3) after operation for determination of serum IL-6 and IL-10 concentrations. The mean arterial pressure (MAP) and body temperature in two groups were recorded. Results IL-6 and IL-10 levels increased significantly in two groups at T1, T2 and T3 compared with T0 (P<0.01). The increasing trend of IL-6 and IL-10 levels were similar in both groups, whereas the level of IL-6 at T1 in propofol group was lower than that of isoflurane group significantly (P<0.01), however the level of IL-10 was much higher in propofol group than that of isoflurane group at T1 and T2 (P<0.05). Conclusion The influence of total intravenous anesthesia of propofol on post-operation inflammatory response is much gentler than isoflurane.

[Key words] propofol; isoflurane; interleukins; tongue tumor

目前,手术方式以及麻醉方法、药物对恶性肿瘤术后免疫功能的影响逐渐受到重视。细胞因子是

机体免疫及炎症反应中细胞之间交流的信息分子,它们通过效应细胞表面相应的受体对细胞生长、成熟和修复产生调控作用^[1]。本研究通过观察丙泊酚和异氟醚麻醉后血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的变化,探讨不同麻醉药物对舌癌根治手术患者围术期

[收稿日期] 2007-04-17; [修回日期] 2007-08-13

[基金项目] 重庆市卫生局科研基金资助项目(042003)

[作者简介] 郁葱(1976-),男,重庆人,主治医师,学士

[通讯作者] 罗玉琳, Tel: 13883684261

的炎性和抗炎性细胞因子反应的影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象的选择和分组

选择2005年1月—2006年7月于重庆医科大学附属口腔医院经病理证实的、拟行舌癌根治术的舌鳞癌患者24例为研究对象。24例患者按照美国麻醉医师协会 anesthesia society of America, ASA)分级为Ⅱ级, TNM分级为Ⅱ级;所有患者无内分泌系统及自身免疫系统疾病,无长期服用甾体类激素及阿片类药物史。按照完全随机分组的原则,利用随机数字表将24例患者分为丙泊酚组(P组)和异氟醚组(I组),每组12例。

1.2 麻醉方法

P组麻醉诱导时采用芬太尼2~3 μg/kg、丙泊酚2 mg/kg、阿曲库铵0.6 mg/kg,麻醉维持采用静脉持续泵入丙泊酚5~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹,吸入体积比为1:1的氧气和N₂O,术中肌松剂根据需要间断给予。I组麻醉诱导采用吸入体积分数为3%~4%异氟醚,静脉给予芬太尼2~3 μg/kg、地西洋0.06~0.1 mg/kg、阿曲库铵0.6 mg/kg;术中除吸入体积分数50%N₂O外,还吸入异氟醚,维持呼气末异氟醚浓度为体积分数0.6%左右,术中肌松剂使用同P组。两组患者术中均采用机械通气,维持呼气末二氧化碳分压为4.67~6.00 kPa,连续监测心电图、心率、脉搏和血氧饱和度,均输注乳酸钠林格氏液和质量浓度6%羟乙基淀粉,观察期间不输库血和血制品。手术室室温控制在24~27℃。

1.3 标本的采集和检测

两组患者均于麻醉诱导前(T0)、手术结束时(T1)、术后24 h(T2)和术后48 h(T3)采集外周静脉血5 mL,同时记录患者在该时间点的平均动脉压和直肠温度。静脉血采集后立即置于4℃肝素管中,2 000 r/min离心10 min后取上清液,-20℃冷冻保存。用酶联免疫吸附法检测血清中IL-6和IL-10水平(试剂盒由深圳晶美公司生产)。

1.4 统计学分析

采用SAS 8.0统计软件进行数据分析,计量资料的比较采用t检验,计数资料采用χ²检验;检验水准为双侧α=0.05。

2 结果

两组患者的一般情况见表1。经统计学检验,两组患者的年龄、体重、手术时间和出血量均无统计学差异(P>0.05)。术后观察发现,P组出现伤口感染1例,I组出现颈部伤口积液1例、感染1例。所有

患者均康复出院,住院天数为(20.36±2.98)d。

表1 两组患者的一般资料(̄x±s)

Tab 1 General data of two groups(̄x±s)

组别(例)	男/女	年龄(岁)	体重(kg)	手术时间(min)	出血量(mL)
P	7/5	62.75±7.97*	57.08±7.35	97.33±32.50*	465.83±126.95
I	9/3	60.08±9.34	60.75±7.66	126.67±56.86	429.17±141.32

注:*t=0.75, P=0.46; t=-1.20, P=0.24; †t=-1.24, P=0.23; t=0.67, P=0.51

两组患者在不同观测点血清IL-6和IL-10的测量结果见表2。经统计学检验,两组患者血清IL-6和IL-10的变化趋势基本一致,均在T1点达到峰值,术后3个观测点IL-6和IL-10的质量浓度均高于麻醉前(P<0.05);I组IL-6的质量浓度在T1点时高于P组(P<0.01),T2、T3点时两组无统计学差异(P>0.05);而I组IL-10质量浓度在T1、T2点时低于P组(P<0.05),T3点时两组无统计学差异(P>0.05)。

表2 两组患者血清IL-6、IL-10质量浓度的检测结果(pg/mL, ̄x±s)

Tab 2 Concentration of serum IL-6 and IL-10 (pg/mL, ̄x±s)

观测点	IL-6		IL-10	
	P组	I组	P组	I组
T0	14.87±3.39	15.47±2.28	15.08±2.50	15.25±2.30
T1	629.08±23.99**	655.42±11.63**	36.58±5.72*	29.59±3.75**
T2	140.17±10.66**	142.58±8.56**	30.75±3.62**	27.50±2.08**
T3	113.50±9.49*	118.50±10.54**	19.25±2.83*	17.83±2.37*

注:与T0相比,*P<0.05,**P<0.01;P、I组间比较,P<0.05,P<0.01

两组患者的平均动脉压和直肠温度见表3,经统计学检验,4个观测点均无统计学差异(P>0.05)。

表3 两组患者平均动脉压和直肠温度的变化(̄x±s)

Tab 3 The arterial pressure and body temperature of patients in two groups(̄x±s)

观测点	平均动脉压(kPa)		直肠温度(℃)	
	P组	I组	P组	I组
T0	13.30±1.59	12.93±1.37	37.23±0.26	37.21±0.18
T1	12.73±1.26	12.87±1.33	36.80±0.20	36.90±0.35
T2	12.32±1.39	12.74±1.09	37.80±0.45	37.50±0.33
T3	11.50±1.63	12.33±1.36	37.65±0.31	37.15±0.51

3 讨论

外科手术由于机体自身的炎症反应所导致的器官损伤以及并发症的增加日益受到重视。正常情况下,机体内存在炎性和抗炎性细胞因子的平衡,

受神经内分泌及免疫系统的精确调节，并通过与细胞表面相应受体结合，介导和调节免疫功能及炎症反应；但在手术创伤、恶性肿瘤、感染时该平衡被打破，所以细胞因子能否保持平衡对临床预后密切相关^[2]。有学者观察到术后炎性和抗炎性细胞因子均有不同程度升高，并试图采用不同手段调节细胞因子的平衡^[1-3]。目前认为，IL-6是手术创伤后组织损伤的标志，在一定程度上与手术大小和持续时间相关，与IL-8、肿瘤坏死因子- α 等统称促炎性细胞因子。IL-10由辅助性T细胞(Th2)产生，能抑制单核巨噬细胞产生肿瘤坏死因子- α 、IL-1、IL-6、IL-8等炎性因子，也能减少抗原提呈细胞上主要组织相容性(抗原)复合物的表达，IL-10活化后又可导致血中免疫反应性纤维结合素可溶性受体1、2及IL-1受体拮抗剂等抗炎性介质释放。因此，IL-10是围术期非常重要的抗炎性细胞因子。

本研究中，两组患者内环境条件无明显差别，血清IL-6和IL-10的变化相似，但I组在手术结束时IL-6、IL-10的质量浓度以及术后24h时IL-10的质量浓度均与P组有统计学差异，说明不同麻醉药物和麻醉方法对细胞因子的分泌可产生不同的影响。大手术后IL-6质量浓度均有不同程度升高，与组织损伤程度和持续时间有关^[4]；也是急性期反应蛋白合成和炎症细胞聚集的主要因素；而IL-10可通过抑制核转录因子- κ B在mRNA水平直接抑制IL-6的产生^[5]。IL-6与IL-10的比值能反映全身炎症反应综合征患者的预后，比值增高表明预后不佳，反之则预后较好^[6]。所以，IL-10的适当增加能降低炎症反应强度，有利于限制手术引起的过度炎症反应。

术后细胞因子反应由手术创伤刺激产生，并与创伤的严重程度、失血量以及术后疼痛直接相关^[7]；但麻醉药物和方法也影响细胞因子的分泌，在免疫与炎症反应中发挥重要作用，并维持Th1和Th2的平衡。丙泊酚能通过抑制IL-6抑制正常人中性粒细胞凋亡障碍^[8]。使用异氟醚时IL-8、免疫反应性纤维结合素- α 的mRNA表达较使用丙泊酚明显增加^[9]。Inada等^[10]发现丙泊酚较异氟醚能明显减少外科手术造成的促炎性细胞因子的合成和释放，所以丙泊酚抑制IL-6、促进IL-10分泌的能力可能较异氟醚更强。本研究也发现I组IL-6的质量浓度在T1点时高于P组，而P组IL-10的质量浓度在T1、T2点时高于I组。丙泊酚这种作用的分子机制尚不明确，笔者分析可能包括：1)丙泊酚抑制跨膜L型Ca²⁺内流和线粒体Ca²⁺释放，增加胞浆游离钙浓度，可能与丙泊酚引起细胞内其他部位(如内质网)储存钙的释放有

关^[11]；2)丙泊酚麻醉后血中Th2细胞增加，也可能促进IL-10的产生。

研究表明，麻醉药物和麻醉方法对围术期患者具有一定的调节能力，虽然尚不足以影响机体的免疫稳定，但合理选择麻醉药物及方法对危重患者以及预防严重并发症仍具有潜在的治疗意义。

[参考文献]

- [1] Sheeran P, Hall G. Cytokines in anaesthesia[J]. Br J Anesth, 1997, 78(2): 201-219.
- [2] McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ. Immunomodulation: An important concept in modern anaesthesia[J]. Anaesthesia, 1996, 51(5): 465-473.
- [3] Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, et al. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery[J]. Anesth Analg, 1997, 86(6): 1394-1398.
- [4] Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity[J]. Clin Sci (Lond), 1990, 79(2): 161-165.
- [5] Wang P, Wu P, Segel MI, et al. Interleukin(IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B(NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms[J]. J Biol Chem, 1995, 270(16): 9558-9563.
- [6] Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, et al. Change in the ratio of interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. Crit Care Med, 1999, 27(7): 1262-1264.
- [7] 郁葱, 罗玉林, 肖水生, 等. 比较曲马多与小剂量氯胺酮对瑞芬太尼麻醉术后的镇痛作用[J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(5): 404-406.
- [8] YU Cong, LUO Yu-lin, XIAO Shui-sheng, et al. Comparison of the suppressive effects of tramadol and low-dose ketamine on the patients with postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anaesthesia[J]. West China J Stomatol, 2005, 28(5): 404-406.
- [9] 张银中, 叶铁虎, 卜玉芬, 等. 丙泊酚对白细胞介素-6所致中性粒细胞凋亡障碍的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2002, 22(6): 329-331.
- [10] ZHANG Yin-zhong, YE Tie-hu, BU Yu-fen, et al. The effect of propofol on interleukin-6 induced inhibition of neutrophil apoptosis[J]. Chin J Anesthesiol, 2002, 22(6): 329-331.
- [11] Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, et al. Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anaesthesia[J]. Anesth Analg, 1999, 89(5): 1250-1256.
- [12] Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, et al. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery[J]. Anaesthesia, 2004, 59(10): 954-959.
- [13] Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K. Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro[J]. Anaesthesia, 1997, 52(4): 341-344.

(本文编辑 吴爱华)