

• 短篇论著 •

地佐辛复合芬太尼术后自控静脉镇痛的效果评价
及其对免疫功能的影响

冯昌 冯曼 焦然 刘国 李亮

【摘要】 目的 比较地佐辛复合芬太尼对乳腺癌患者术后自控静脉镇痛(PCIA)的效果,同时探讨其对乳腺癌患者免疫功能的影响。**方法** 择期行乳腺癌根治术的患者60例,ASA I~II级,年龄35~55岁,体重50~70 kg。随机分为芬太尼组(F组)和地佐辛联合芬太尼组(M组)。两组患者均接受相同的气管插管静吸复合麻醉,手术结束前15 min静脉注射芬太尼0.05 mg并连接PCIA泵;F组:芬太尼1.0 mg+托烷司琼5 mg+生理盐水稀释至100 ml;M组:地佐辛15 mg+芬太尼0.5 mg+托烷司琼5 mg+生理盐水稀释至100 ml;其参数设定为:输注速率2 ml/h,单次按压剂量0.5 ml/次,锁定时间15 min。分别于麻醉前(T_0)、术毕(T_1)、术后4 h(T_2)、术后24 h(T_3)、术后48 h(T_4)采取外周静脉血,采用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$,用铬(^{51}Cr)释放法测定血清NK细胞活性,用视觉模拟评分(VAS)判定术后镇痛效果;记录术后48 h内有效按压次数和不良反应发生情况;记录患者的一般情况各指标、输血量、失血量、尿量和各种麻醉药物的用量。**结果** 两组配方均能为患者提供良好的术后镇痛,M组有效按压次数少于F组($P<0.05$),两组术毕及术后4 h、24 h $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 和NK细胞活性明显低于麻醉前水平($P<0.05$),M组术后48 h $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 基本恢复至麻醉前水平,高于F组($P<0.05$),M组术后48 h NK细胞活性恢复至麻醉前水平,低于F组($P<0.05$)。**结论** 地佐辛复合芬太尼用于术后PCIA不仅镇痛效果良好,降低了不良反应发生率,而且可以改善乳腺癌术后患者的免疫功能。

【关键词】 芬太尼; 镇痛; 乳腺肿瘤; 免疫功能; 地佐辛

恶性肿瘤患者自身免疫系统功能低下,而围手术期应激反应伴随着复杂的内分泌和代谢变化,可直接影响免疫系统或激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统,近年来多项研究表明许多麻醉镇痛药物和麻醉方法可以抑制肿瘤的细胞免疫,且增加患者术后感染和肿瘤恶化的机会^[1,2],因而术后尽快恢复患者的机体免疫功能可改善预后。因此,确切的镇痛效果以及减少阿片类药物的使用均可加快患者免疫功能的恢复。芬太尼在乳腺癌根治术后静脉镇痛中应用比较广泛,而地佐辛作为一种阿片受体混合激动-拮抗剂,其镇痛安全有效,已广泛用于术中及术后的镇痛,但是地佐辛复合芬太尼在其术后镇痛中应用还为数不多,因此,拟通过此项临床研究探讨地佐辛复合芬太尼对乳腺癌患者术后自控静脉镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)的效果以及其对乳腺癌患者免疫功能的影响,将会对麻醉医师合理选择术后镇痛药物有着重要的指导意义。

一、资料与方法

1. 一般资料:山东大学第二医院2011年1~6月择期行乳腺癌根治术患者60例,ASA分级为I~II级,均为女性,年龄35~55岁,体重50~70 kg,无药物过敏史、无哮喘病史者和无严重肝、肾及血液系统功能障碍者,所有患者术前均未接受任何放疗、化疗及免疫抑制药物治疗,并且所有病例均系经病理学检查确定其组织学类型为乳腺浸润型导管癌。按照随机数字表法随机分为两组($n=30$):芬太尼组(F组)和地佐辛复合芬太尼组

(M组)。

2. 麻醉方法:入室后建立外周静脉通路,常规监测心电图(ECG)、心率(HR)、无创血压(NIBP)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)和脑电双频指数(BIS)。所有患者术前常规肌注鲁米那钠0.1 g和盐酸戊乙奎醚1 mg。全麻诱导:咪达唑仑0.03~0.04 mg/kg,芬太尼2~4 μ g/kg,丙泊酚1~2 mg/kg,罗库溴铵0.6 mg/kg;两组手术均有同一组乳腺外科医师采用相同的手术方式。麻醉维持:微量泵持续泵入丙泊酚(3~10 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$)、罗库溴铵(0.3~0.6 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$),并持续吸入七氟烷(0.5%~1.5%),BIS值维持40~60,血压和心率维持在基础值的 $\pm 20\%$,先通过麻醉深度调节来维持,若效果不佳可通过血管活性药物调节,并维持液体出入量平衡,开始切皮前10 min追加芬太尼4 μ g/kg,手术开始时均静脉注射托烷司琼5 mg;手术结束前15 min静注负荷剂量芬太尼0.05 mg再连接PCIA泵,术毕根据不同的用药方法随机分为F组和M组,每组30例。F组:芬太尼1.0 mg+托烷司琼5 mg+生理盐水稀释至100 ml;M组:地佐辛15 mg+芬太尼0.5 mg+托烷司琼5 mg+生理盐水稀释至100 ml;PCIA泵参数设定:持续输注量2 ml/h,单次按压剂量0.5 ml/次,锁定时间为15 min。

3. 检测指标:分别于麻醉前(T_0)、术毕(T_1)、术后4 h(T_2)、术后24 h(T_3)、术后48 h(T_4)采取外周静脉血,肝素抗凝,4 $^{\circ}C$ 冷藏,24 h内检测。T淋巴细胞亚群的测定异硫氰基荧光素(FITC)标记的鼠抗人单克隆抗体 $CD3$ 、 $CD4$ 、 $CD8$ 均购自美国Becton Dickinson公司。葡聚糖泛影葡胺分离液(Ficoll-hypaque)、小牛血清购自上海华精生物科技公司,使用流式细胞仪(美国B&D公司FACSCalibur)及采用Cellquest程序分析结果。取单克隆抗体10 μ l,加入抗凝全血50 μ l,充分混匀,室温避光静置20~30 min,加入1:9蒸馏水稀释的红细胞溶解液1 ml,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.23.051

作者单位:250033 济南,山东大学第二医院麻醉科(冯昌),乳腺外科(李亮);山东省医学科学院附属医院病理科(冯曼);山东省眼科医院手术室(焦然);山东省曹县中医院(刘国)

通讯作者:冯昌,Email:fengchang180@163.com

室温 10 min 后 1000 ~ 1200 r/min 离心 3 min, 去上清液加入生理盐水 2 ml 清洗, 300 μl 重新悬浮细胞, 混匀, 避光置 40 °C 15 min 后待机检测。红细胞溶解液的配制: 溶血素原液以蒸馏水 1:9 稀释。NK 细胞活性的测定用铬(⁵¹Cr)释放法测定。

记录手术时间、术中丙泊酚用量、七氟烷的用量、芬太尼的用量、罗库溴铵的用量, 术中液体输入量、失血量和尿量。镇痛评估采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS) 作术后 4 h、24 h、48 h 评分, 0 分为无痛, 1 ~ 2 分为良好, 偶有轻微痛; 3 ~ 4 分为一般, 常有轻微痛; 5 分以上为差, 有明显疼痛; 10 分表示剧痛。记录术后烦躁、恶心呕吐、皮肤瘙痒和呼吸抑制等副作用的情况。记录 PCIA 泵术后 48 h 内有效按压次数。

4. 统计学分析: 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 组内比较采用配对 *t* 检验, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料的比较采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 认为差异具有统计学意义。

二、结果

两组患者一般情况各项指标、手术时间、术中丙泊酚、七氟烷、芬太尼、罗库溴铵的用量、术中液体输入量、失血量和尿量比较差异无统计学意义(*P* > 0.05); M 组有效按压次数少于 F 组(*P* < 0.05)。见表 1。

两组均无患者由于镇痛效果不佳或过度镇静中断镇痛治疗。两组患者镇痛效果满意, 术后 4 h、24 h、48 h 两组的 VAS 评分差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 两组手术患者 VAS 评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T ₂	T ₃	T ₄
F 组	30	1.70 ± 0.46	1.53 ± 0.23	1.60 ± 0.75
M 组	30	1.50 ± 0.50	1.36 ± 0.49	1.40 ± 0.49

表 1 两组患者身体一般情况、术中情况和有效按压次数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	手术时间(min)	丙泊酚用量(mg)	七氟烷用量(ml)	芬太尼用量(mg)	罗库溴铵用量(mg)	输液量(ml)	失血量(ml)	尿量(ml)	有效按压次数(次)
F 组	30	45 ± 7	60 ± 5	127 ± 15	587 ± 19	23 ± 8	0.39 ± 0.02	95 ± 14	1563 ± 109	263 ± 192	301 ± 36	20 ± 1 ^a
M 组	30	47 ± 1	59 ± 10	135 ± 36	592 ± 40	26 ± 10	0.38 ± 0.08	92 ± 36	1545 ± 575	284 ± 140	323 ± 12	18 ± 6

注: 与 M 组比较, ^a*P* < 0.05

表 4 两组 T 淋巴细胞亚群变化和 NK 细胞活性的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	项目	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
F 组	30	CD3 ⁺	60.27 ± 5.94	46.57 ± 6.94 ^a	47.02 ± 5.56 ^a	49.02 ± 9.08 ^a	51.44 ± 8.08 ^c
		CD4 ⁺	32.87 ± 6.99	19.03 ± 5.14 ^a	20.03 ± 6.92 ^a	24.63 ± 9.04 ^a	26.47 ± 7.30 ^c
		CD8 ⁺	27.60 ± 5.81	19.93 ± 4.08 ^a	20.47 ± 4.73 ^a	22.60 ± 6.21 ^a	25.51 ± 5.01 ^c
		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.39 ± 0.36	0.96 ± 0.20 ^a	0.97 ± 0.21 ^a	1.12 ± 0.54 ^a	1.08 ± 0.39 ^c
		NK	39.60 ± 7.27	27.60 ± 3.92 ^a	28.03 ± 4.21 ^a	30.19 ± 6.97 ^a	47.80 ± 3.62 ^b
M 组	30	CD3 ⁺	60.37 ± 6.12	46.00 ± 6.75 ^a	47.83 ± 9.62 ^a	50.61 ± 10.27 ^a	58.81 ± 6.83
		CD4 ⁺	34.07 ± 7.37	19.30 ± 5.49 ^a	20.07 ± 7.09 ^a	23.58 ± 5.21 ^a	35.29 ± 6.97
		CD8 ⁺	28.90 ± 6.17	19.87 ± 4.11 ^a	20.53 ± 4.88 ^a	24.56 ± 7.06 ^a	27.10 ± 5.52
		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.38 ± 0.36	0.98 ± 0.24 ^a	0.97 ± 0.19 ^a	1.08 ± 0.54 ^a	1.33 ± 0.43
		NK	38.83 ± 7.30	28.20 ± 4.86 ^a	28.73 ± 5.41 ^a	29.61 ± 6.17 ^a	37.80 ± 3.31

注: 与本组麻醉前比较, ^a*P* < 0.01; 与 M 组比较, ^b*P* < 0.05, ^c*P* < 0.01

术后 48 h 内, 患者烦躁、恶心呕吐、皮肤瘙痒和呼吸抑制的发生率, F 组显著高于 M 组(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况(例)

组别	例数	烦躁	恶心呕吐	皮肤瘙痒	呼吸抑制
F 组	30	5 ^a	9 ^a	3 ^a	2
M 组	30	1	3	1	1

注: 与 M 组比较, ^a*P* < 0.05

两组术毕及术后 4 h、24 h CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞活性明显低于麻醉前水平(*P* < 0.01), M 组术后 48 h CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 基本恢复至麻醉前水平(*P* > 0.05), 高于 F 组(*P* < 0.05), M 组术后 48 h NK 细胞活性恢复至麻醉前水平(*P* > 0.05), 低于 F 组(*P* < 0.05)。见表 4。

三、讨论

术后疼痛是人体受到手术创伤等伤害性刺激后的一种反应, 剧烈的疼痛可引起一系列的病理生理甚至心理改变。手术创伤增加机体的应激反应, 使免疫功能受到抑制, 与机体术后感染、伤口愈合和肿瘤转移扩散等密切相关。围术期对患者疼痛的处理是预防手术导致患者免疫力下降的关键因素之一, 对提高患者抗肿瘤转移有着重要的临床意义^[3]。因此如何选择合适的术后镇痛方法和药物给临床医师们提出了新的挑战。

单纯芬太尼用于术后静脉镇痛已经有了大量的临床研究和应用, 而地佐辛作为一种阿片受体混合激动-拮抗剂, 其镇痛安全有效, 也开始用于术后镇痛, 但是地佐辛复合芬太尼在其术后镇痛中应用还为数不多, 所以本研究选择地佐辛复合芬太尼观察其在术后镇痛中的效果及其对患者免疫功能的影响。

本研究结果显示, 两组患者术后镇痛效果确切, 且无差别, M 组出现烦躁、恶心呕吐、嗜睡和呼吸抑制等不良反应明显低于 F

组,表明地佐辛不仅可以减少阿片类镇痛药的剂量,还可以减少不良反应的发生率;由于PCIA效果确切、安全,所以这两种药物配伍使用符合目前倡导的平衡镇痛。

肿瘤患者机体的细胞免疫功能普遍低下,研究表明多种麻醉镇痛药物影响患者外周血T淋巴细胞亚群水平^[4-5],本结果显示两组术毕及术后4 h、24 h CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺明显低于麻醉前水平($P < 0.05$),M组术后48 h CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺基本恢复至麻醉前水平,高于F组($P < 0.05$),研究表明术后48 h,与单独使用芬太尼比较,地佐辛复合芬太尼能使T淋巴细胞亚群水平恢复至麻醉前水平,进而使乳腺癌患者的细胞免疫功能恢复稳定。推测其原因可能是地佐辛复合芬太尼的确切镇痛效果减轻了术中的应激反应,进而改善了乳腺癌患者的免疫功能,其具体原因有待于进一步研究。

NK细胞是非特异性细胞介导的抗肿瘤免疫调节中重要的一员,无论是人体还是动物实验均表明NK细胞活性与肿瘤的转移及预后密切相关,并且受到交感神经系统激动药和拮抗药,前列腺素,NSAIDs,氯胺酮,催眠药和区域麻醉术的影响,还有交感神经系统的调节作用,而有时作用相反^[6]。Beilin等^[7]对比3种常用不同剂量的芬太尼对食道癌根治术患者NK细胞的影响,研究表明:大剂量芬太尼对NK细胞的活性有明显的抑制作用,甚至在术后48 h,NK细胞仍然未能恢复到术前的基础水平。本研究结果显示M组术后48 h NK细胞活性恢复至麻醉前水平,低于F组($P < 0.05$),表明术后48 h,地佐辛复合芬太尼可以使NK细胞的活性恢复至麻醉前水平,而本试验芬太尼组NK细胞的活性高于地佐辛复合芬太尼组,推测本试验F组所用的芬太尼的剂量,可能使NK细胞的活性增强,而地佐辛复合芬太尼使NK细胞的活性恢复术前水平,其原因可能与一定剂量的芬太尼可以增强NK细胞的活性有关,但是关于麻醉剂对人体NK细胞活性影响的报道尚存在争议^[8]。

机体抗肿瘤的免疫机制十分复杂,细胞免疫在抗肿瘤效应中起主导作用。其中,T细胞介导特异性细胞免疫,NK细胞和单核巨噬细胞介导非特异性细胞免疫,是抗肿瘤的主要效应细胞^[9]。而围术期是肿瘤患者术后免疫功能状态与其感染发生、肿瘤生长播散密切相关。而麻醉镇痛可以减轻术中的应激反应,改善肿瘤患者机体的围术期的免疫状况,从而减少肿瘤细胞的转移,近年来麻醉镇痛对恶性肿瘤免疫功能的影响受到越来

越多的重视,但是不同的麻醉药物和麻醉方式对免疫功能的影响不尽相同,并且其影响恶性肿瘤患者免疫功能的调节机制尚待进一步研究^[10]。

综上所述,地佐辛复合芬太尼用于术后PCIA效果确切,不仅降低了患者术后镇痛不良反应的发生率,而且可以抑制术后的应激反应,从而保护了乳腺癌患者术后的免疫功能。

参考文献

- [1] Golubovic S, Golubovic V, Sotosek-Tokmadzic V, et al. The proposed mechanism of action during different pain management techniques on expression of cytolytic molecule perforin in patients after colorectal cancer surgery. *Med Hypotheses*, 2011, 76:450-452.
- [2] Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*, 2010, 105:106-115.
- [3] 牛新环,谭武菊,王公明. 氟比洛芬酯对肺癌患者T淋巴细胞亚群和红细胞免疫功能的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2011, 5:834-836.
- [4] Fuggetta MP, Di Francesco P, Falchetti R, et al. Effect of morphine on cell-mediated immune responses of human lymphocytes against allogeneic malignant cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2005, 24:255-263.
- [5] Wang ZY, Wang CQ, Yang JJ, et al. Which has the least immunity depression during postoperative analgesia--morphine, tramadol, or tramadol with lornoxicam? *Clin Chim Acta*, 2006, 369:40-45.
- [6] Welden B, Gates G, Mallari R, et al. Effects of anesthetics and analgesics on natural killer cell activity. *AANA J*, 2009, 77:287-292.
- [7] Beilin B, Hoofien D, Poran R, et al. Comparison of two patient-controlled analgesia techniques on neuropsychological functioning in the immediate postoperative period. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2008, 30:674-682.
- [8] Franchi S, Panerai AE, Sacerdote P. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus-pituitary-adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment. *Brain Behav Immun*, 2007, 21:767-774.
- [9] Loose D, Van de Wiele C. The immune system and cancer. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24:369-376.
- [10] Nagasaka H, Ohno S, Kobayashi K, et al. Effect of anesthetics on malignant tumor cells. *Masui*, 2009, 58:1216-1225.

(收稿日期:2012-04-10)

(本文编辑:吴莹)