

麻醉相关药物对 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞影响的研究进展

李雁楠 赵晓英 杨建新

山西医科大学第二医院麻醉科, 太原 030001

通信作者: 杨建新, Email: yangjxin66@163.com

【摘要】 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)是近年来围手术期免疫功能变化的新兴关注点。Treg 有望成为评价围手术期免疫功能的指标。文章综述 Treg 的生理作用、其数量和功能改变后引起的相关疾病及麻醉相关药物对 Treg 的影响。进一步了解围手术期麻醉相关药物对免疫功能的影响,可为麻醉医师了解和评价患者围手术期免疫功能变化和临床合理使用麻醉相关药物提供重要依据。

【关键词】 调节性 T 细胞; CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞; 免疫; 麻醉相关药物

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.04.026

The research progresses on the effect of anesthesia-related drugs on CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cell

Li Yinnan, Zhao Xiaoying, Yang Jianxin

Department of Anesthesiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Yang Jianxin, Email: yangjxin66@163.com

【Abstract】 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells (Treg) are new focuses during perioperative immune function changes. Although several issues need to be addressed, Treg-based monitor method is a promising evaluation modality that is applicable to a wide use of perioperative immune appraising. To evaluate the perioperative changes of immune function and to provide an important basis for the rational use of anesthesia-related drugs. The article discusses recent findings regarding Treg, including the physiological roles they play, how these cells are involved in the pathophysiology of common diseases and how anesthesia-related drugs affect them.

【Key words】 Regulatory T cells; CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells; Immune; Anesthesia-related drugs

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.04.026

围手术期麻醉用药究竟能够抑制免疫调节还是改善免疫功能? 有关这个问题的讨论从未终止。随着免疫学的发展和检测技术的提高,越来越多的学者发现,麻醉相关药物的应用是导致术后免疫功能抑制,减轻机体炎症反应的重要因素之一。既往的研究大都着眼于麻醉相关药物对辅助性 T 细胞、细胞因子、免疫球蛋白、补体等的影响,而对 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)关注甚少。实际上,这类在 CD4⁺ T 细胞中只占 5%~10%的细胞亚群^[1],在机体免疫调节中发挥着无可替代的作用。本文就 Treg 的生理作用、其数量功能改变与疾病的关系以及麻醉相关药物对 Treg 的影响进行综述,为了解围手术期患者免疫状态、合理使用麻醉药物、提高麻醉及手术安全性、促进患者术后康复提供参考。

1 Treg 在适应性免疫中发挥重要作用

适应性免疫是除固有免疫外另一种重要的免疫反应,包括细胞免疫和体液免疫两种类型。由 T 细胞介导的特异性免疫应答称为细胞免疫,在机体抗细胞内病原体感染以及抗肿瘤中发挥核心作用。Treg 是 CD4⁺ T 细胞的特别亚群,它具有天然免疫抑制作用,能够通过抑制 CD4⁺ T 细胞或 CD8⁺ T 细胞活化增殖,抑制初始 T 细胞和记忆 T 细胞的功能,在维持免疫稳态、预防自身免疫性反应、控制炎症反应、促进组织修复中发挥重要作用^[2]。

1.1 胸腺中的 Treg 及其影响因子

Treg 自身免疫作用的发挥受特异性细胞外信号、细胞内信号网以及遗传因素的共同影响。起源于胸腺的 Treg 称为自然调节性 T 细胞(natural regulatory T cells, nTreg),我们常说的 Treg 指的就

是这一类,它在免疫平衡中至关重要。叉状头/翅膀状螺旋转录因子(forkhead/winged helix transcription factor, Foxp3)是 Treg 特异性标志,具有强大的非编码 DNA 序列 (conserved non-coding DNA sequence, CNS),该序列包含 3 个区域:CNS1 促进 Treg 的诱导和扩增,CNS2 促进 Treg 分裂过程中 Foxp3 基因的持续表达,CNS3 提升 Treg 在胸腺和外周的数量^[3],三者共同作用,促进 Treg 的增殖。另外,Foxp3 还可通过抑制多种细胞因子促进 nTreg 的发育^[4]。

IL-2 是诱导 Treg 分化的重要细胞因子,通过诱导 CD25 表达,激活 T 细胞抗原受体从而促进 Foxp3 表达^[5]。IL-2 受体下游的转录激活因子 5 可以与 Foxp3 启动子和增强子中的顺式元件直接结合,促进 Foxp3 基因稳定表达,从而促进胸腺 Treg 的稳定分化^[6]。

1.2 雷帕霉素蛋白 (the mechanistic target of rapamycin, mTOR) 激发 Treg 免疫抑制作用的发挥

mTOR 在 Treg 的活化增殖和分化中起重要作用。mTOR 由催化亚基 mTORC1 和 mTORC2 构成,mTORC1 是 Treg 功能发挥的重要亚基,信号通过 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)和 IL-2 传入并激活 TORC1,进而激发 Treg 的免疫抑制作用^[7]。Zeng 等^[8]在研究 mTOR 通路对 Treg 稳态和功能的影响时,通过破坏 mTORC1 将体内 Treg 活性抑制后,机体发生了致命的早发性炎症反应,这显示出 Treg 在免疫平衡和免疫耐受中的核心作用。他们还发现,mTOR 并非直接影响 Treg 中 Foxp3、促炎或抗炎因子的表达,而是通过抑制 TORC2 通路来维持 Treg 的功能稳定。

1.3 外周 Treg 及其影响因素

在外周,初始 CD4⁺ T 细胞可以在 TNF- β 、抗原提呈细胞等的诱导下产生适应性 Treg^[9]。适应性 Treg 也表达 Foxp3 并具有抑制功能^[10]。CD28、TCR 对于维持 Treg 稳态和功能发挥着重要作用。与传统 CD28 依赖的 CD4⁺ T 细胞相比,Treg 增殖明显较快,这可能与持续的抗原接触可促进 Treg 周期进程有关^[11]。最近有研究发现,当去除 Treg TCR 基因后,机体可出现免疫激活,这种免疫激活相当温和^[12],完全不同于耗竭 Treg 后发生的灾难性的系统性自身免疫^[13],同时 Treg 功能、对 IL-2 的反应以及 Foxp3 的高水平表达并未受到抑制,这表明 TCR

主要作用于 Treg 的激活和功能发挥过程,而不干预细胞增殖和分化。

实际上,Treg 并不限于调节适应性免疫,它在固有免疫细胞[包括单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)]的激活与功能发挥中也发挥着重要作用^[14-15]。

2 Treg 与疾病

2.1 抑制 Treg 增殖及功能发挥可促进机体抗肿瘤免疫

早在 1999 年 Onizuka 等^[16]便发现,用抗 CD25 抗体消耗 CD4⁺CD25⁺ Treg 可抑制肿瘤,使肿瘤生长发育迟缓,且抑制程度与 Treg 减少程度相关,说明抑制 Treg 功能有利于抗肿瘤免疫反应的发生。另一项研究表明,肿瘤部位 Treg 的抗肿瘤作用是可逆的,即使在肿瘤发展的晚期,逆转局部抑制作用的治疗方法依然有效^[17]。还有研究发现,抑制 mTORC1 可抑制 Treg 功能,使得高剂量 IL-2 治疗更有利于治疗黑素瘤和肾细胞癌^[18]。由此可见,去除 Treg 可以提高机体抗肿瘤免疫应答,这为抗肿瘤免疫提供了新的治疗途径。如何适当清除和保留有效数量的效应细胞将是未来研究的重点。

2.2 促进 Treg 增殖及功能发挥能够治疗免疫疾病

对 Treg 生理的认知是疾病治疗的基础,通过改变 Treg 与效应细胞间的平衡关系,干预信号通路,调控 T 细胞分化、细胞状态的维持和功能发挥过程,是维持免疫稳态、实现相关疾病的干预及治疗的有效途径。

IL-2 对体内多种细胞受体亲和力高并有多条信号通路,人体血液中各类细胞 IL-2 敏感性定量测量表明,Treg 最敏感,其次是 NK 和记忆性 T 细胞^[19]。Koreth 等^[20]研究显示,IL-2 使 Treg 数量明显增加并发挥抑制作用,而对其他效应 T 细胞无明显改变,这与人类和小鼠的 I 型糖尿病的易感性密切相关。低剂量 IL-2 治疗使小鼠 I 型糖尿病模型 Treg 数量明显增多并诱导 Treg 相关蛋白的表达,对预防和逆转小鼠 I 型糖尿病模型疗效明显^[21-22]。IL-2 也是治疗自身免疫性疾病、增加 Treg 数量、改善临床结局的有效途径。Saadoun 等^[23]发现小剂量 IL-2 可降低丙型肝炎病毒相关性血管炎患者病毒滴度,明显减轻临床症状。

尽管目前针对 Treg 的 IL-2 治疗仍存在许多问

题,但进一步研究仍在深入,并将最终应用于临床。

3 麻醉药物对 Treg 的影响

3.1 镇静药物

镇静药物可以通过直接作用于免疫细胞或者间接通过调节神经内分泌反应而影响免疫功能。氯胺酮与丙泊酚联合应用,可以降低氯胺酮对幼年大鼠免疫的影响^[24]。右美托咪定是新型高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,可作用于交感神经调控儿茶酚胺等的释放。近年来,针对 T 细胞亚群、辅助性 T 细胞及细胞因子的研究发现,右美托咪定有抑制炎症及保护细胞免疫的作用。对于根治性胃大部切除手术患者,右美托咪定能够减轻手术应激,维持 Th1/Th2 平衡^[25]。Bekker 等^[26]在研究脊柱手术术中输注右美托咪定对患者术后恢复情况的影响时发现,与对照组比较,右美托咪定能够减少术后皮质醇和 IL-10 的血浆水平,改善预后,减少手术后早期疲劳的发生。Li 等^[27]对右美托咪定在围手术期的抗炎作用做了 Meta 分析,发现围手术期辅助使用右美托咪定显著降低术后 24 h 内血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平。郭丰等^[28]在研究不同镇静药物在感染性休克患者的临床应用观察中,将感染性休克患者分为 3 组,分别给予丙泊酚、咪达唑仑和右美托咪定镇静,观察外周血 Treg 百分比变化,发现治疗第 3 天右美托咪定组的外周血 Treg 百分比最先下降到与健康对照组相同水平,而丙泊酚组和咪达唑仑组都要等到治疗第 5 天时,表明使用右美托咪定镇静的患者外周血 Treg 百分比恢复正常的速度最快,最早脱离免疫抑制状态。

3.2 阿片类药物

阿片类药物可以直接或间接影响机体的免疫功能。阿片类药物能直接与 Treg 上的阿片类受体结合,改变细胞表面蛋白表达特点和功能,从而调节机体免疫状态^[29];可通过下丘脑-垂体轴间接影响机体的免疫系统;还可通过阿片受体(主要是 μ_3 受体)参与信号传递,调节抗体生成并激活 NK^[30]。如前所述,IL-2 是诱导 Treg 分化的重要细胞因子,通过介导 CD25 表达,激活 TCR 从而促进 Foxp3 表达和 Treg 分化^[5]。阿片类药物促进 IL-2 的产生,从而促进了 Treg 的分化。Molla Hassan 等^[31]研究发现阿片类拮抗剂纳洛酮显著减少小鼠 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 数量,促进抗肿瘤的免疫应答产生,提高机体

抗肿瘤能力。另外,有体外研究也发现,芬太尼和舒芬太尼均能显著促进 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 增殖且其增殖数量随药物浓度增加而增高。等效镇痛剂量下,临床浓度组舒芬太尼与芬太尼对 Treg 数量增加无统计学意义,而 10 倍和 100 倍临床浓度组两者差异有统计学意义,且舒芬太尼组均值高于芬太尼组^[32],可能原因是两者与 Treg 表面受体的亲和性不同,更为确切的原因有待以后进一步研究证明。

3.3 全身麻醉药

吸入麻醉药物和静脉麻醉药物会影响免疫细胞及免疫应答已不是一个新概念。吸入麻醉药对固有免疫产生多种影响,其作用发挥涉及嗜中性粒细胞、树突状细胞、NK 等多种细胞。对于适应性免疫,有研究发现吸入麻醉药能够诱导淋巴细胞增殖减少或凋亡增多^[33],且其诱导的细胞凋亡有剂量和时间依赖性^[34]。尽管目前针对 Treg 的研究甚少,但仍有学者发现,吸入麻醉药能够促进 Treg 增殖分化,其机制是上调了低氧诱导因子,增加了 IL-10 的分泌,抑制 NK 和细胞毒性 T 细胞的作用发挥,这与肿瘤发生和预后不良有关^[35]。

丙泊酚是临床最常用的静脉麻醉药,属于烷基酚类。研究表明,丙泊酚对中性粒细胞、单核细胞及参与固有免疫的巨噬细胞有抑制作用,但不抑制 NK 或淋巴细胞功能,这些作用可能与其亲脂性有关^[36]。对于适应性免疫,临床剂量(1~10 mg/L)的丙泊酚不会影响单核细胞活性,不会诱导淋巴细胞和单核细胞凋亡^[37]。Zhou 等^[38]的研究团队比较了肝叶切除术的肝细胞癌患者全身麻醉与全身麻醉联合硬膜外阻滞对体内 Treg 的影响,发现全身麻醉联合硬膜外阻滞组术后 Treg 的下降幅度更大,从而认为对于肝恶性肿瘤行手术治疗的患者,全身麻醉辅以硬膜外阻滞优于单纯全身麻醉。Sofra 等^[39]则比较了丙泊酚全凭静脉麻醉和七氟醚丙泊酚静吸复合麻醉对膀胱癌根治性切除术患者 Treg 的影响,结果显示吸入七氟醚组患者外周血 Treg 在术后降低了 30%,但临床观察指标(术后感染发生率、术后转移率和总体病死率)在两组间并未有明显不同。

以上研究大多基于动物实验或体外研究,而对临床常用的吸入和静脉全身麻醉药物对围手术期免疫,特别是对 Treg 及其细胞因子方面的研究较少,且结论与在体研究结果有所不同。黄燕华^[40]在观察丙泊酚和异氟醚对乳腺癌患者围手术期肿瘤

免疫功能的影响时发现,丙泊酚和异氟醚麻醉对浸润性乳腺癌行乳房单纯切除加淋巴结清扫术患者外周血 Treg 的含量没有明显影响。该研究还发现,相较于异氟醚,丙泊酚更有益于抑制促肿瘤细胞因子 IL-17A 的分泌,抑制 IL-10 的过度表达,阻止手术后免疫反应由 Th1 型向 Th2 型转移,可能有利于肿瘤患者围手术期的免疫保护。

实际上目前针对其他免疫细胞、细胞亚群及细胞因子的研究还不能确定究竟是吸入全身麻醉药还是静脉全身麻醉药对免疫系统有更多的抑制作用。然而值得一提的是,麻醉药物对免疫的调节是把双刃剑,免疫抑制可能有益也可能有害,过度抑制可能会增加术后感染和肿瘤转移风险。目前我们仍缺乏一个可靠的参考指标,以了解围手术期麻醉药物对免疫调节的影响程度,那么,Treg 究竟能否担此重任,有待于我们进一步探索与发现。

4 展望

Treg 在各种细胞因子的作用下发挥免疫抑制作用,在维持免疫稳态和免疫耐受中的核心作用正在得到越来越多的肯定。通过多种途径调控 Treg 的数量及功能进行疾病治疗将会是很有前途的治疗手段,在众多的疾病中都可适用。未来我们可以通过深入探讨不同麻醉方式、麻醉药物对 Treg 细胞以及围手术期免疫功能的影响,为合理选择麻醉方式、麻醉药物提供更多参考,以期进一步提高围手术期麻醉的安全性,促进患者术后康复。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, et al. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 490-500. DOI:10.1038/nri2785.
- [2] Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ, Graça L. Mechanisms of tolerance and allergic sensitization in the airways and the lungs [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22 (5): 616-622. DOI:10.1016/j.coi.2010.08.014.
- [3] Zheng Y, Josefowicz S, Chaudhry A, et al. Role of conserved non-coding DNA elements in the Foxp3 gene in regulatory T-cell fate [J]. *Nature*, 2010, 463(7282): 808-812. DOI:10.1038/nature08750.
- [4] Torgerson TR, Genin A, Chen C, et al. FOXP3 inhibits activation-induced NFAT2 expression in T cells thereby limiting effector cytokine expression[J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 907-915. DOI: 10.4049/jimmunol.0800216.
- [5] Weissler KA, Caton AJ. The role of T-cell receptor recognition of peptide: MHC complexes in the formation and activity of Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. *Immunol Rev*, 2014, 259(1): 11-22. DOI:10.1111/imr.12177.
- [6] Burchill MA, Yang J, Vang KB, et al. Linked T cell receptor and cytokine signaling govern the development of the regulatory T cell repertoire[J]. *Immunity*, 2008, 28(1): 112-121. DOI:10.1016/j.immuni.2007.11.022.
- [7] Lee K, Gudapati P, Dragovic S, et al. Mammalian target of rapamycin protein complex 2 regulates differentiation of Th1 and Th2 cell subsets via distinct signaling pathways [J]. *Immunity*, 2010, 32(6): 743-753. DOI:10.1016/j.immuni.2010.06.002.
- [8] Zeng H, Yang K, Cloer C, et al. mTORC1 couples immune signals and metabolic programming to establish T (reg)-cell function[J]. *Nature*, 2013, 499(7459): 485-490. DOI:10.1038/nature12297.
- [9] Kleijwegt FS, Laban S, Duinkerken G, et al. Critical role for TNF in the induction of human antigen-specific regulatory T cells by tolerogenic dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2010, 185 (3): 1412-1418. DOI:10.4049/jimmunol.1000560.
- [10] Huang H, Dawicki W, Zhang X, et al. Tolerogenic dendritic cells induce CD4⁺CD25^{hi}Foxp3⁺ regulatory T cell differentiation from CD4⁺CD25^{lo}Foxp3⁻ effector T cells [J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5003-5010. DOI:10.4049/jimmunol.0903446.
- [11] Walker LS, Chodos A, Eggena M, et al. Antigen-dependent proliferation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in vivo [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(2): 249-258. DOI:10.1084/jem.20030315.
- [12] Levine AG, Arvey A, Jin W, et al. Continuous requirement for the TCR in regulatory T cell function[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15 (11): 1070-1078. DOI:10.1038/ni.3004.
- [13] Kim JM, Rasmussen JP, Rudensky AY. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(2): 191-197. DOI:10.1038/ni1428.
- [14] Mahajan D, Wang Y, Qin X, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells protect against injury in an innate murine model of chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2731-2741. DOI:10.1681/ASN.2005080842.
- [15] Tiemessen MM, Jagger AL, Evans HG, et al. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(49): 19446-19451. DOI:10.1073/pnas.0706832104.
- [16] Onizuka S, Tawara I, Shimizu J, et al. Tumor rejection by *in vivo* administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor α) monoclonal antibody[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(13): 3128-3133.
- [17] Yu P, Lee Y, Liu W, et al. Intratumor depletion of CD4⁺ cells unmasks tumor immunogenicity leading to the rejection of late-stage tumors[J]. *J Exp Med*, 2005, 201(5): 779-791. DOI:10.1084/jem.20041684.
- [18] Sim GC, Martin-Orozco N, Jin L, et al. IL-2 therapy promotes suppressive ICOS⁺ Treg expansion in melanoma patients [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(1): 99-110. DOI:10.1172/JCI146266.
- [19] Yu A, Snowwhite I, Vendrame F, et al. Selective IL-2 respon-

- siveresponsiveness of regulatory T cells through multiple intrinsic mechanisms supports the use of low-dose IL-2 therapy in type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2015, 64(6): 2172-2183. DOI:10.2337/db14-1322.
- [20] Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22): 2055-2066. DOI:10.1056/NEJMoa1108188.
- [21] Grinberg-Bleyer Y, Baeyens A, You S, et al. IL-2 reverses established type 1 diabetes in NOD mice by a local effect on pancreatic regulatory T cells[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(9): 1871-1878. DOI:10.1084/jem.20100209.
- [22] Hartemann A, Bensimon G, Payan CA, et al. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1 (4): 295-305. DOI:10.1016/s2213-8587(13)70113-x.
- [23] Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (22): 2067-2077. DOI:10.1056/NEJMoa1105143.
- [24] 刘德君, 董铁立. 丙泊酚和氯胺酮对幼年大鼠认知及免疫功能的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 23 (11): 2751-2753. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2015.11.037.
- [25] Wang Y, Xu X, Liu H, et al. Effects of dexmedetomidine on patients undergoing radical gastrectomy [J]. *J Surg Res*, 2015, 194(1): 147-153. DOI:10.1016/j.jss.2014.10.008.
- [26] Bekker A, Haile M, Kline R, et al. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, 25(1): 16-24. DOI:10.1097/ANA.0b013e31826318af.
- [27] Li B, Li Y, Tian S, et al. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: a meta-analysis [J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12342. DOI:10.1038/srep12342.
- [28] 郭丰, 王琦, 严春燕. 不同镇静方案在感染性休克患者中的临床应用观察 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 696 (22): 1758-1761. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.22.010.
- [29] Jamali A, Mahdavi M, Shahabi S, et al. Naloxone, an opioid receptor antagonist, enhances induction of protective immunity against HSV-1 infection in BALB/c mice [J]. *Microb Pathog*, 2007, 43(5-6): 217-223. DOI:10.1016/j.micpath.2007.06.001.
- [30] Wang XH, Qin Y, Hu MH, et al. Dendritic cells pulsed with gp96-peptide complexes derived from human hepatocellular carcinoma (HCC) induce specific cytotoxic T lymphocytes[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54 (10): 971-980. DOI:10.1007/s00262-005-0662-9.
- [31] Molla Hassan AT, Hassan ZM, Moazzeni SM, et al. Naloxone can improve the anti-tumor immunity by reducing the CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in BALB/c mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9 (12): 1381-1386. DOI:10.1016/j.intimp.2009.08.008.
- [32] Suzuki H, Onishi H, Morisaki T, et al. Intratumoral FOXP3⁺ VEGFR2⁺ regulatory T cells are predictive markers for recurrence and survival in patients with colorectal cancer [J]. *Clin Immunol*, 2013, 146(1): 26-33. DOI:10.1016/j.clim.2012.10.007.
- [33] Picq CA, Clarencon D, Sinniger VE, et al. Impact of anesthetics on immune functions in a rat model of vagus nerve stimulation [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e67086. DOI:10.1371/journal.pone.0067086.
- [34] Matsuoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, et al. Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro[J]. *Anesthesiology*, 2001, 95(6): 1467-1472. DOI:10.1097/0000542-200112000-00028.
- [35] Benzonana LL, Perry NJ, Watts HR, et al. Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway in vitro[J]. *Anesthesiology*, 2013, 119(3): 593-605. DOI:10.1097/ALN.0b013e31829e47fd.
- [36] Celik MG, Saracoglu A, Saracoglu T, et al. Effects of propofol and midazolam on the inflammation of lungs after intravenous endotoxin administration in rats[J]. *Eurasian J Med*, 2015, 47(2): 109-114. DOI:10.5152/eajm.2014.70.
- [37] Song HK, Jeong DC. The effect of propofol on cytotoxicity and apoptosis of lipopolysaccharide-treated mononuclear cells and lymphocytes[J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(6): 1724-1728. DOI:10.1213/01.ANE.0000112317.68730.B0.
- [38] Zhou D, Gu FM, Gao Q, et al. Effects of anesthetic methods on preserving anti-tumor T-helper polarization following hepatectomy [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18 (24): 3089-3098. DOI:10.3748/wjg.v18.24.3089.
- [39] Sofra M, Fei PC, Fabrizi L, et al. Immunomodulatory effects of total intravenous and balanced inhalation anesthesia in patients with bladder cancer undergoing elective radical cystectomy: preliminary results [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32: 6. DOI:10.1186/1756-9966-32-6.
- [40] 黄燕华. 丙泊酚和异氟醚对乳腺癌患者围手术期肿瘤免疫功能的影响[D]. 上海: 上海交通大学, 2014: 25-46.

(本文编辑:华云)