

不同麻醉方法对妇科恶性肿瘤根治术患者NK细胞的影响

喻淑庆¹, 张铁军²

(1.湖北省妇幼保健院麻醉科,湖北 武汉 430070;

2.武汉大学口腔医院麻醉科,湖北 武汉 430070)

【摘要】 目的 探讨不同全身麻醉方法对妇科恶性肿瘤根治术患者外周血自然杀伤细胞(NK细胞)的影响。方法 将60例ASA I或II级择期行妇科恶性肿瘤根治术的患者纳入本研究。将患者随机分为三组($n=20$)。I组患者采用全凭静脉麻醉,以咪达唑仑、瑞芬太尼、顺苯磺酸阿曲库铵、异丙酚静脉注射诱导,异丙酚及瑞芬太尼静脉输注维持麻醉。II组患者采用静吸复合麻醉,诱导方法与I组患者相同,七氟醚吸入、异丙酚及瑞芬太尼静脉输注维持麻醉。III组患者采用吸入全麻,以七氟醚吸入、瑞芬太尼、顺苯磺酸阿曲库铵静脉注射诱导,七氟醚吸入及瑞芬太尼静脉输注维持麻醉。三组患者术后均行静脉自控镇痛,采用视觉模拟评分法评价患者疼痛程度。所有患者均于麻醉诱导前30 min (T_0)、麻醉后1 h (T_1)、3 h (T_2)、5 h (T_3)、手术结束时(T_4)、手术结束后24 h (T_5)、48 h (T_6)、72 h (T_7)采集外周静脉血,采用流式细胞仪测定NK细胞($CD_3^-CD_{16}^+CD_{56}^+$)的百分比。结果 三组患者一般情况各指标、手术时间、出血量比较差异无统计学意义($P>0.05$),且三组患者术后VAS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。与 T_0 比较,III组患者在 T_{1-5} 的NK细胞百分比均显著下降($P<0.05$),且II组和III组患者在 T_6 的NK细胞百分比亦低于 T_0 水平($P<0.05$)。II组在 T_{4-5} 的NK细胞百分比显著高于III组($P<0.05$)。III组在 T_{2-6} 的NK细胞百分比均显著低于I组($P<0.05$)。结论 全身麻醉药物的使用对妇科恶性肿瘤根治术患者的NK细胞均有一定的抑制作用,但丙泊酚麻醉产生的抑制作用最轻。

【关键词】 全身麻醉;NK细胞;妇科恶性肿瘤

【中图分类号】 R730.56

【文献标识码】 B

【文章编号】 1003-6350(2014)18-2757-03

自然免疫中以NK细胞的抗肿瘤作用最为显著。无论是在肿瘤发生早期还是肿瘤转移过程中,NK细胞均起着杀伤肿瘤细胞的关键作用,因此,NK细胞功能降低对于肿瘤患者来说有可能是致命的^[1]。据报道,氯胺酮、硫喷妥钠等麻醉药物可以抑制NK细胞的活性,降低机体对肿瘤细胞转移的敏感性^[2]。因此,选择对肿瘤患者NK细胞功能影响小的麻醉方法无疑有着重要的临床意义。本研究拟探讨不同全麻方法对接受根治手术的妇科恶性肿瘤患者NK细胞的影响,从而找出更适合这类患者的全身麻醉方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理委员会批准,选择ASA I或II级择期行妇科恶性肿瘤根治术患者60例,所有患者术前均签订知情同意书。排除标准包括术前患有内分泌系统、免疫系统及循环系统疾病,近期接受过放化疗及内分泌治疗,术前使用过激素或免疫抑制剂,术中及术后需要输血者,术前拟诊而术中冰冻活检排除恶性肿瘤的患者亦被排除在本研究之外。

1.2 麻醉方法 所有患者均于术日晨8点入手术室,开放上肢静脉,手术由同一组妇科医生实施。根据全麻方式不同将患者随机分为三组($n=20$): I组患者采用全凭静脉麻醉,以咪唑安定 $0.03\sim 0.05$ mg/kg、瑞芬太尼 $1\sim 2$ μ g/kg、顺苯磺酸阿曲库铵 0.15 mg/kg、丙泊酚 $2\sim 2.5$ mg/kg静脉注射麻醉诱导,术中静脉输注丙泊酚 $4\sim 6$ mg kg^{-1} h^{-1} 及瑞芬太尼 $0.2\sim 0.3$ μ g kg^{-1} min^{-1} 维

持麻醉。II组患者采用静吸复合全麻,以咪唑安定 $0.03\sim 0.05$ mg/kg、瑞芬太尼 $1\sim 2$ μ g/kg、顺苯磺酸阿曲库铵 0.15 mg/kg、丙泊酚 $2\sim 2.5$ mg/kg静脉注射麻醉诱导,术中静脉输注瑞芬太尼 $0.2\sim 0.3$ μ g kg^{-1} min^{-1} ,并吸入 $2\%\sim 3\%$ 浓度的七氟醚维持麻醉,手术结束前1 h改用丙泊酚 $4\sim 6$ mg kg^{-1} h^{-1} 静脉输注维持麻醉。III组患者采用吸入诱导,以 8% 七氟醚、新鲜气体流量 5 L/min吸入,入睡后静脉给予顺苯磺酸阿曲库铵 0.15 mg/kg,瑞芬太尼 $1\sim 2$ μ g/kg,术中吸入 $2\%\sim 3\%$ 浓度的七氟醚,静脉输注瑞芬太尼 $0.2\sim 0.3$ μ g kg^{-1} min^{-1} 维持麻醉。所有患者入室后采用Philips监护仪监测心电图(ECG)、无创血压(SBP、DBP)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)。监测患者直肠温度,并调节室内温度维持患者体温于 $36.5^\circ C\sim 37.7^\circ C$ 。气管插管后监测呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)维持在 $35\sim 45$ mmHg (1 mmHg= 0.133 kPa)。

1.3 外周血NK细胞检测 患者入室后另开放一上肢静脉单独用于采血,分别于麻醉诱导前30 min (T_0)、麻醉后1 h (T_1)、3 h (T_2)、5 h (T_3)、手术结束时(T_4)、手术结束后24 h (T_5)、48 h (T_6)、72 h (T_7)时采集静脉血2 ml,加入EDTA K_2 抗凝管中,做好标记并置入 $4^\circ C$ 冰箱中待测。所有标本于采集后6 h内进行检测,步骤如下:取 100 μ l抗凝全血,加入抗体 CD_3 FITC/ $CD_{16}^+56PE/CD_{45}PerCP/CD_{19}APC$ 20 μ l (BD公司),混匀后室温避光放置20 min,加入1:10稀释的FACS溶血

素 2 ml 加,混匀后室温避光放置 10 min,4℃ 离心机中离心 5 min,转速 1 500 r/min,去上清液,加入磷酸盐缓冲液(PBS) 2 ml,再次离心 5 min,转速 1000 r/min,去上清液,加 500 μ l PBS 悬浮。采用流式细胞仪(Bechman Coulter 公司,美国)检测外周血 NK 细胞(CD₃⁻CD₁₆⁺CD₅₆⁺)百分比。

1.4 统计学方法 采用 SPSS16.0 统计学软件包进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者一般情况比较 三组患者术前术中一般情况的比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 三组患者一般情况各指标的比较($n=20, \bar{x}\pm s$)

| 组别 | 年龄(岁) | 体重(kg) | 手术时间(h) | 出血量(ml) | ASA 分级构成(例) | |
|-------|------------|-------------|---------------|--------------|-------------|------|
| | | | | | I 级 | II 级 |
| I 组 | 50 \pm 9 | 50 \pm 10 | 3.5 \pm 1.1 | 624 \pm 57 | 8 | 12 |
| II 组 | 50 \pm 9 | 50 \pm 8 | 3.7 \pm 0.9 | 654 \pm 66 | 7 | 13 |
| III 组 | 51 \pm 8 | 49 \pm 10 | 3.8 \pm 0.7 | 604 \pm 73 | 9 | 11 |

2.2 三组患者外周血 NK 细胞百分比比较 与 T₀ 比较,三组患者在 T₁₋₅ 的 NK 细胞百分比均显著下降($P<0.05$),且 II 组和 III 组患者在 T₆ 的 NK 细胞百分比亦低于 T₀ 水平($P<0.05$)。II 组在 T₄₋₅ 的 NK 细胞百分比显著高于 III 组($P<0.05$)。III 组在 T₂₋₆ 的 NK 细胞百分比均显著低于 I 组($P<0.05$ 或 0.01),见图 1。

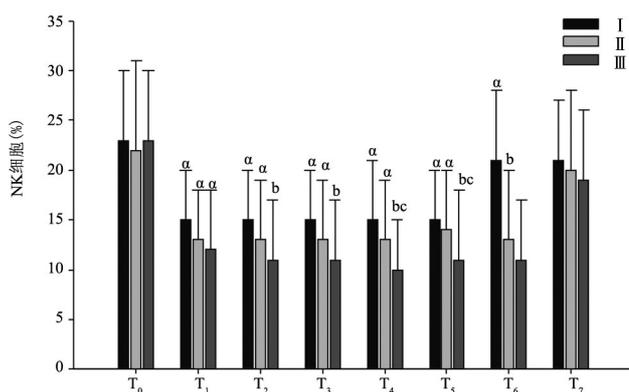


图 1 三组患者外周血 NK 细胞百分比的比较($n=20$)

注:与 T₀ 时比较, $^{\alpha}P<0.05$ 与 I 组比较, $^bP<0.05$ 与 II 组比较, $^{\ast}P<0.05$ 。

3 讨论

NK 细胞属于淋巴细胞一族,是有别于 T 细胞、B 细胞的一类非特异性免疫活性细胞。NK 细胞主要分布于外周血中,占外周血单核细胞总数的 5%~10%,骨髓和淋巴结中也含有少量的 NK 细胞,但其含量要低于外周血。NK 细胞表面上有很多分子标记物,目前常用于检测 NK 细胞的分子标记有 CD₁₆、CD₅₆、CD₅₇、CD₅₉、CD_{11b}、CD₉₄ 和 LAK-1 分子,本研究

即通过检测 CD₃⁻CD₁₆⁺56⁺ 分子的百分比来表示 NK 细胞的百分比。

NK 细胞是天然免疫的重要组成部分,通过其直接杀伤作用和分泌免疫刺激因子如干扰素 IFN- γ 控制局部肿瘤的生长以及肿瘤转移。动物实验表明,NK 细胞的抗肿瘤转移作用与干扰素调节因子-1 的表达有重要关系,干扰素调节因子-1 是由 IFN- γ 诱导产生的转录因子,是 NK 细胞发挥免疫监督和抗肿瘤作用的重要介质之一^[3]。目前一些抗肿瘤研究的免疫治疗策略就是以 NK 细胞为靶向的,比如某些抗体策略和继承性细胞转移。

妇科恶性肿瘤以宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等最为常见。目前手术切除肿瘤及盆腔淋巴结清扫仍是主要治疗方法,一般选择在全麻下进行手术。某些全麻药物可影响 NK 细胞的功能以及炎性介质的基因表达和分泌,尤其对肿瘤患者,麻醉药抑制 NK 细胞功能可能加速残余肿瘤细胞的转移^[4]。许多动物实验和临床实验研究都表明某些麻醉药物可导致 NK 细胞活性降低。较早的一项研究表明,氟烷和安氟醚可抑制由干扰素 INF 诱导的大鼠脾脏 NK 细胞毒性的增强^[5]。Melamed 等^[6]给用不同麻醉药物麻醉后的大鼠注入肿瘤细胞,观察其肺转移情况,发现除异丙酚以外,硫喷妥钠、氟烷以及氯胺酮都可以抑制 NK 细胞的活性,增加肿瘤转移的发生。Dugan 等^[7]利用大鼠氟烷性肝炎模型研究 NK 细胞介导的严重肝损害,发现尽管吸入麻醉药抑制 NK 细胞活性的机制并不很清楚,但很可能是吸入麻醉药诱导 CD₈⁺ 细胞抑制 NK 细胞的细胞毒性的结果。Liu 等^[8]将 80 例在吸入麻醉下接受神经外科开颅手术的患者纳入其研究,并检测其外周血中性粒细胞、单核细胞、T 细胞亚群、NK 细胞以及 B 细胞的百分比,结果表明同中性粒细胞、单核细胞、T 细胞亚群的变化一样,NK 细胞百分比在麻醉后显著降低。Inada 等^[9]发现,异丙酚可抑制小鼠腹膜巨噬细胞 PGE₂ 的产生,从而使 NK 细胞分泌 INF- γ 增多,有利于发挥其抗肿瘤作用。

本研究中麻醉后三组患者均出现不同程度的 NK 细胞减少,I 组患者麻醉后 T₂₋₆ 的 NK 细胞百分比显著高于 III 组,且较早恢复至术前水平,II 组患者在麻醉后 T₁₋₅ 的 NK 细胞百分比与 I 组比较差异无统计学意义,但 T₆ 时要显著高于 I 组,表明 II 组患者 NK 细胞百分比恢复要晚于 I 组,因而 I 组对 NK 细胞的抑制较小,有利于发挥其抗肿瘤作用。

综上所述,全身麻醉药物的使用对妇科恶性肿瘤根治术患者的 NK 细胞均有一定的抑制作用,但丙泊酚麻醉产生的抑制作用最轻。因此选择丙泊酚进行麻醉维持的方法对这类患者最为有利。

艾司洛尔预防气管插管心血管反应最佳剂量探讨

陈道冰

(琼海市妇幼保健院麻醉科,海南 琼海 571400)

【摘要】 目的 探讨艾司洛尔预防气管插管时心血管反应的最佳剂量。方法 选择ASA I~II级择期全麻手术患者100例。随机分为五组(n=20):A组、B组、C组、D组和E组分别静注生理盐水、艾司洛尔0.25 mg/kg、0.5 mg/kg、0.75 mg/kg、和1 mg/kg,诱导前给药。随即顺序静注咪达唑仑0.04 mg/kg、芬太尼3 μg/kg、顺苯阿曲库铵0.2 mg/kg和依托咪脂0.3 mg/kg诱导。记录注药前、插管前、插管后1 min、3 min、5 min和10 min时各组患者的心率(HR)和收缩压(SBP)值。**结果** 与注药前比较,A组、B组和C组HR和SBP在插管后1 min和3 min明显升高(P<0.05),D组HR和SBP在插管后1 min、3 min、5 min和10 min无明显变化(P>0.05),E组HR和SBP在插管后3 min、5 min、10 min明显降低(P<0.05)。**结论** 预防气管插管心血管反应,艾司洛尔0.75 mg/kg剂量最佳,其能有效抑制气管插管的心血管反应,且无心率减慢和血压降低。

【关键词】 麻醉;艾司洛尔;气管插管;心血管反应

【中图分类号】 R653 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1003-6350(2014)18-2759-02

插管反应是指全麻诱导置入喉镜或气管插管过程中引起的显著的儿茶酚胺释放反应,常引起患者高血压、心律失常。艾司洛尔作为一种超短效的选择性β₁受体阻滞剂,具有起效快、作用时间短等特点,常用于围术期心肌保护及控制围术期心血管的应激反应。本文观察静注不同剂量的艾司洛尔预防气管插管时心血管反应的最佳剂量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择ASA I或II级择期气管内插管全麻手术患者100例。排除窦性心动过缓、房室传导阻滞、心源性休克、心衰、支气管哮喘、严重慢性阻塞性肺病等心肺疾患患者。按不同剂量随机分为五组,每组20例。五组患者的年龄、性别、体重、心率(HR)和收缩压(SBP)比较差异均无统计学意义(P>0.05),见表1。

表1 五组患者一般资料的比较(̄x±s)

| 指标 | A组(n=20) | B组(n=20) | C组(n=20) | D组(n=20) | E组(n=20) |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 性别(男/女,例) | (0/20) | (0/20) | (0/20) | (0/20) | (0/20) |
| 年龄(岁) | 41±14 | 43±14 | 40±14 | 39±15 | 42±14 |
| BMI(kg/m ²) | 22.1±1.6 | 22.4±1.6 | 22.1±1.6 | 22.3±1.6 | 22.2±1.6 |
| ASA级分(I/II,例) | (18/2) | (20/0) | (20/0) | (18/2) | (19/1) |
| 心率(次/min) | 75.5±11.3 | 75.3±10.1 | 73.8±11.2 | 72.5±9.9 | 72.8±11.2 |
| 收缩压(mmHg) | 119.35±15.85 | 119.35±15.50 | 116.76±13.44 | 118.15±14.56 | 120.16±13.16 |
| 舒张压(mmHg) | 71.61±9.59 | 70.7±9.88 | 72.7±9.76 | 69.18±9.85 | 73.5±9.14 |

注:1 mmHg=0.133 kPa。

通讯作者:陈道冰。E-mail: chendaobing666@126.com

参考文献

[1] Levy EM, Roberti MP, Mordoh J. Natural killer cells in human cancer: from biological functions to clinical applications [J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 676198.

[2] Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhbar G, et al. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures [J]. Anesth Analg, 2003, 97: 1331-1339.

[3] Ksienzyk A, Neumann B, Nandakumar R, et al. IRF-1 expression is essential for natural killer cells to suppress metastasis [J]. Cancer Res, 2011, 71: 6410-6418.

[4] Vallejo R, Hord ED, Barna SA, et al. Perioperative immunosuppression in cancer patients [J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2003, 22: 139-146.

[5] Markovic SN, Knight PR, Murasko DM. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane [J]. Anesthesiology, 1993, 78: 700-706.

[6] Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhbar G, et al. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures [J]. Anesth Analg, 2003, 97: 1331-1339.

[7] Dugan CM, Fullerton AM, Roth RA, et al. Natural killer cells mediate severe liver injury in a murine model of halothane hepatitis [J]. Toxicol Sci, 2011, 120(2): 507-518.

[8] Liu S, Wang B, Li S, et al. Immune cell populations decrease during craniotomy under general anesthesia [J]. Anesth Analg, 2011, 113(3): 572-577.

[9] Inada T, Kubo K, Shingu K. Promotion of interferon-gamma production by natural killer cells via suppression of murine peritoneal macrophage prostaglandin E2 production using intravenous anesthetic propofol [J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(10): 1200-1208.

(收稿日期:2013-09-15)