文章编号:1000-5404(2010)18-2021-04

论著

皮下与静脉术后自控镇痛对乳腺癌患者 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的影响

熊章荣[1],刘　预[2],牟　林[1],魏　闯[1],刘梦虓[1],彭　庆[1],唐延先[1]　(400030 重庆,重庆市肿瘤研究所:麻醉科[1],中心实验室[2])

【摘要】 **目的**　比较皮下与静脉术后自控镇痛对乳腺癌根治手术患者的镇痛效果及其对 T 淋巴细胞亚群、自然杀伤(natural killer,NK)细胞的影响。**方法**　按美国麻醉医师协会制定的患者体格情况分级为Ⅰ~Ⅱ级、拟在我院住院行乳腺癌根治手术的女性患者 40 例,年龄(45±10)岁,按信封法随机分为皮下自控镇痛组(patient controlled subcutaneous analgesia,PCSA 组)和静脉自控镇痛组(patient controlled intravenous analgesia,PCIA 组),每组各 20 例。术毕以电子镇痛泵分别行皮下、静脉自控镇痛,采用视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS)比较 2 组术后 6、12、18、24、48 h 的镇痛效果。并在麻醉前(基础值 T1),术毕(T2)、术后第 1 天(T3)、术后第 2 天(T4)、术后第 5 天(T5)采集外周静脉血 2 ml,采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD45^+$)及 NK 细胞的水平。**结果**　2 组患者 VAS 评分均在 3 分以内,且无统计学差异($P>0.05$)。术后各时点与基础值比较:2 组患者的 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 在 T3、T4、T5 时间点均下降($P<0.01$);NK 细胞,PCSA 组在 T4 时间点下降($P<0.05$),PCIA 组在 T3、T4 时间点下降($P<0.01$);$CD4^+/CD8^+$ 比值,PCIA 组在 T2 时间点下降($P<0.05$),在 T3 时间点上升($P<0.05$),PCSA 组在 T4、T5 时间点上升($P<0.05$)。PCSA 组的 $CD4^+$ 和 PCIA 组的 $CD4^+/CD8^+$ 比值在 T2 时间点下降($P<0.05$)。2 组各时间点 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$、$CD45^+$ 及 NK 细胞组间差异无显著性($P>0.05$)。**结论**　PCSA 和 PCIA 应用于乳腺癌患者术后均可达到满意的镇痛效果,2 种术后自控镇痛方式对免疫功能的影响相同。

【关键词】 麻醉和镇痛;镇痛,病人控制;乳腺肿瘤;T 淋巴细胞亚群;杀伤细胞,天然
【中图法分类号】 R614.3;R737.9;R392.12　　【文献标志码】 A

Subcutaneous *vs* intravenous postoperative patient-controlled analgesia on T-lymphocyte subtypes and natural killer cells in patients after breast cancer surgery

Xiong Zhangrong[1], Liu Yu[2], Mu Lin[1], Wei Chuang[1], Liu Mengxiao[1], Peng Qing[1], Tang Yanxian[1] ([1]Department of Anesthesiology, [2] Central Laboratory, Tumor Institute of Chongqing, Chongqing, 400030, China)

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the effect of subcutaneous or intravenous postoperative patient-controlled analgesia on T-lymphocyte subtypes and natural killer cells in patients after breast cancer surgery. **Methods**　Forty female patients in our hospital, mean age 45±10, with American Society of Anesthesiologists (ASA) classification Ⅰ to Ⅱ undergoing elective breast cancer surgery were randomly divided into 2 groups by the envelope method, patient-controlled subcutaneous analgesia group (PCSA, $n=20$), and patient-controlled intravenous analgesia group (PCIA, $n=20$). Visual analogue scaling (VAS) were evaluated at 6, 12, 18, 24 and 48 h after operation respectively. Blood samples were collected before anesthesia (T1), at the end of surgery (T2) and 1 (T3), 2 (T4), and 5 d (T5) after surgery to measure T-lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ and $CD45^+$) and NK cells by flow cytometry. **Results**　VAS scores was lower than 3 in both groups, and there was no any difference between them ($P>0.05$). Compared with baseline, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD8^+$ were decreased significantly at T3, T4 and T5 in both groups. ($P<0.01$). The level of NK cells was decreased significantly at T4 in PCSA group ($P<0.05$) and at T3 and T4 in PCIA group ($P<0.01$). $CD4^+/CD8^+$ ratio was decreased significantly at T2 and increased significantly at T3 in PCIA group ($P<0.05$), but the ratio was increased significantly at T4 and T5 in PCSA group ($P<0.05$). The level of $CD4^+$ in PCSA group and the $CD4^+/CD8^+$ ratio in PCIA group were decreased significantly at T2 ($P<0.05$). There was no significant difference in $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, $CD45^+$ and NK cells in

【基金项目】 重庆市卫生局医学科学技术研究基金资助面上项目(2008-2-279)
【通信作者】 刘　预,电话:(023)65359265,E-mail:liuyu163@cta.cq.cn

both groups at anytime points after operation ($P>0.05$). **Conclusion** PCSA and PCIA are excellent methods for analgesia in patients after breast cancer surgery, and they have the same effects on the immune system.

[Key words] anesthesia and analgesia; analgesia, patient-controlled; breast neoplasms; T-lymphocyte subsets; killer cells, natural

Supported by the Foundation of Science and Technology Research of Chongqing Municipal Health Bureau (2008-2-279)

Corresponding author: Liu Yu, Tel: 86-23-65359265, E-mail: liuyu163@cta.cq.cn

术后镇痛对于稳定患者免疫功能具有重要影响，完善的镇痛治疗可降低患者的免疫抑制，加快患者免疫功能的恢复，从而可降低肿瘤转移率[1]。大量研究[2-8]表明静脉自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia，PCIA)能减轻肿瘤患者的免疫抑制，利于患者免疫功能的早期恢复。皮下自控镇痛(patient controlled subcutaneous analgesia，PCSA)，具有操作简单，可供选择给药的部位广泛，固定牢靠，不需维持输液，翻身、活动方便，不影响患者活动，安全等优点，应具有广泛的临床应用前景。但目前PCSA的使用远不如PCIA普遍。我院开展曲马多复合芬太尼PCSA已达数千例，镇痛效果确切。那么PCSA在达到满意镇痛效果的同时，是否会促进患者免疫功能的早期恢复？本研究观察并比较PCSA与PCIA这两种镇痛方式对乳腺癌患者术后T淋巴细胞亚群及NK细胞的影响，旨在为PCSA在临床上的推广应用提供免疫方面的参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准：2008年12月到2009年8月，按美国麻醉医师协会(ASA)制定的患者体格情况分级为Ⅰ～Ⅱ级，拟在我院住院行乳腺癌根治手术的女性患者。排除标准：免疫疾病及严重心肺疾病者，接受放疗、化疗及免疫抑制剂治疗及围术期输血者，符合以上标准的患者共40例，年龄(45±10)岁，按信封法随机分为PCSA组和PCIA组($n=20$)。2组患者一般资料及术前白细胞总数无差异($P>0.05$)，具有可比性(表1)。

表1 2组患者一般资料及术前白细胞总数的比较 ($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	体质量(kg)	手术时间 (min)	白细胞总数($\times10^9$/L)
PCSA组	48±9	55±9	128±45	6.63±4.18
PCIA组	42±11	51±8	135±29	5.11±1.24

1.2 麻醉方法

1.2.1 术前处理 手术前30 min肌肉注射苯巴比妥0.1 g。患者进入手术室后建立静脉输液通路，常规监测心电图、血压、心率和血氧饱和度(SpO_2)。

1.2.2 麻醉诱导 面罩吸氧5 min后开始麻醉诱导，静脉注射咪达唑仑0.04 mg/kg，靶控输注瑞芬太尼血浆靶浓度3 ng/ml，丙泊酚血浆靶浓度3 μg/ml，当患者对推动和呼叫其姓名无反应时，静注氯化琥珀胆碱2 mg/kg，肌松充分后行气管插管，插管成功后静注阿曲库胺25 mg，同时接麻醉机行机械通气，设定潮气量为8 ml/kg，呼吸频率12 /min，吸呼比1∶2，术中根据呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)调整潮气量和呼吸频率，维持$P_{ET}CO_2$在35～45 mmHg。

1.2.3 麻醉维持 靶控输注丙泊酚(血浆靶浓度为3 μg/ml)和瑞芬太尼(血浆靶浓度为3 ng/ml)，间隔30 min静脉推注阿曲库胺(0.05 mg/kg)维持麻醉。术中根据HR和BP调整药物的血浆靶浓度，以维持血流动力学的稳定。

1.3 镇痛方法

均采用韩国奥美电子泵。手术开始前静脉常规注射昂丹西酮8 mg以预防恶心呕吐。手术结束时，静脉注射曲马多1～2 mg/kg作为术后自控镇痛(patient controlled analgesia，PCA)负荷剂量。手术结束后，PCSA组选取患者胸前区皮肤，局部常规消毒，皮下置入22 G导管留置针，固定后连接PCA装置(药物配方：曲马多600 mg+芬太尼0.2 mg+生理盐水，总量65 ml；设定背景量0.7 ml/h，PCA剂量0.7 ml/次，锁定时间15 min)。PCIA组术毕即刻接静脉自控镇痛泵(药物配方：曲马多400 mg+ 芬太尼0.2 mg+生理盐水，总量120 ml；设定背景量2 ml/h，PCA剂量2.0 ml/次，锁定时间15 min)。术后镇痛持续48 h。

1.4 观测指标及检测方法

观测术后2组患者镇痛情况，记录手术后6、12、18、24、48 h患者的视觉模拟评分(visual analogue scale，VAS)及不良反应；分别于麻醉前(T1)、术毕(T2)、术后第1天(T3)、术后第2天(T4)、术后第5天(T5)、抽取外周静脉血2 ml，采用流式细胞仪(FACScaliber，BD公司)测定T淋巴细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD45^+$)及NK细胞的水平。

1.5 统计学分析

采用SAS 9.0统计软件进行统计学处理，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，VAS评分等级计量资料间行秩和检验，组内比较采用重复测量数据的方差分析，组间采用单因数方差分析，计数资料比较采用χ^2检验。

2 结果

2.1 镇痛评分

2组患者术后6、12、18、24、48 h VAS评分均在3分之内，各时间点比较差异无显著性($P>0.05$)，见表2。

表2 2组患者术后VAS评分的比较 ($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

组别	术后6 h	术后12 h	术后18 h	术后24 h	术后48 h
PCSA组	1.81±0.95	1.71±0.91	1.62±0.63	1.59±0.32	1.52±0.71
PCIA组	1.76±0.63	1.61±0.54	1.57±0.72	1.41±0.71	1.40±0.38

2.2 不良反应

2组患者无1例出现呼吸抑制、过度镇静。PCSA组1例出

现 PCA 故障(穿刺针、导管脱落或阻塞),PCIA 组出现 3 例,2 组之间差异无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的变化

2 组术后各时点与基础值比较:2 组患者的 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 在 T3、T4、T5 时点均下降($P<0.05$);$CD45^+$ 在 T4 时点下降($P<0.05$);NK 细胞:PCSA 组在 T4 时点下降($P<0.05$),PCIA 组在 T3、T4 时点下降($P<0.01$);$CD4^+/CD8^+$ 比值:PCIA 组在 T2 时点下降($P<0.05$),在 T3 时点上升($P<0.05$),PCSA 组在 T4、T5 时点上升($P<0.05$);PCSA 组的 $CD4^+$ 和 PCIA 组的 $CD4^+/CD8^+$ 比值在 T2 时点下降($P<0.05$)。两组组间比较:各时点 $CD3^+$,$CD4^+$,$CD8^+$,$CD4^+/CD8^+$,$CD45^+$ 及 NK 细胞组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

3 讨论

T 淋巴细胞是一个具有多种免疫功能的细胞群体,分为多个亚群,维持机体正常的免疫功能。其中 $CD3^+$ 代表所有外周血成熟的 T 淋巴细胞,代表了细胞免疫的总体水平,$CD4^+$ 和 $CD8^+$ 是两类重要的细胞亚群,反映宿主的免疫调节能力,$CD4^+$ 为辅助 T 细胞,辅助其他细胞参与免疫应答,$CD8^+$ 是免疫抑制细胞,过高的 $CD8^+$ 是免疫抑制的反映。$CD4^+/CD8^+$ 比值能反映宿主细胞的免疫状态,为预后提供参考[9]。$CD45^+$ 代表总的淋巴细胞计数,NK 细胞是机体抗肿瘤防御功能的主要免疫细胞,具有广谱的杀伤肿瘤细胞功能。因此,测定 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞变化可基本反映机体的细胞免疫功能状况,对肿瘤病人的治疗及预后有重要意义。

本研究选择的研究对象为乳腺癌患者,是为了排除围术期输血对机体免疫功能的影响,由于恶性肿瘤患者的免疫功能低下,围术期输血进一步加重患者的免疫抑制情况[10]。

本研究采用的镇痛方法为较简单的皮下给药,并与静脉给药相比较,目前术后镇痛方法不少,常用的有静脉给药和硬膜外给药,但都各有利弊,在临床上究竟选择何种镇痛方法及何种药物配伍才能达到较佳效果,是临床一直在研究的问题。采用的镇痛药物为曲马多复合小剂量芬太尼,原因是:较多文献表明曲马多对免疫功能有促进作用,其机制可能与 5-羟色胺有关[2-7]。一般认为,曲马多具有双重镇痛机制,除和 U 受体有低的结合率外,尚能够激活中枢单胺类递质通路,抑制神经元对 5-羟色胺、去甲肾上腺素的重摄取。研究认为,5-羟色胺能使神经张力增加,能刺激 NK 细胞活性和 T 淋巴细胞的增殖。Suominen 等[1] 报道作为与吗啡同类药物的芬太尼,未发现有明显免疫抑制,李伟等[11] 发现芬太尼对机体免疫功能的抑制程度随剂量增加而增强。

与基础值比较,PCSA 组的 $CD4^+$ 和 PCIA 组的 $CD4^+/CD8^+$ 比值在术毕(T2)下降显著($P<0.05$),提示手术应激、创伤有较强的免疫功能抑制作用。Hauks 等[12] 报道 $CD4^+/CD8^+$ 比值上升预示呈正向免疫调节。本研究结果显示 PCIA 组患者 $CD4^+/CD8^+$ 比值在术毕较术前下降($P<0.05$),在术后 1 d 较术前明显上升,据此推测本研究中 PCIA 可能促进患者术后免疫功能呈正向免疫调节,较多文献报道支持 PCIA 有利于术后免疫功能的恢复[2-7],PCSA 组在术后 2、5 d 较术前上升差异有统计学意义($P<0.05$),推测 PCSA 同样可能促进患者术后免疫功能的恢复,由于 PCSA 对 T 淋巴细胞的影响鲜有报道,同时本研究中没有设立对照组,故这推测成立还需要设立对照组做进一步研究来证实。2 组间各时间点 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$、$CD45^+$ 及 NK 细胞差异无统计学意义($P>0.05$),提示采用曲马多复合小剂量芬太尼配方的 PCSA 与 PCIA 两种镇痛方式对 T 淋巴细胞和 NK 细胞的影响相同,这可能是由于本研究中 PCSA 与 PCIA 的镇痛药物相同与镇痛机制相似的缘故。

本研究观察比较曲马多复合小剂量芬太尼 PCSA 与 PCIA 对乳腺癌患者的镇痛效果,考虑到 PCSA 的药物是通过皮下吸收入血液而发挥镇痛作用,PCSA 起效时间明显慢于 PCIA,为克服这一缺点,故在启动 PCSA 前常规静注曲马多 1 ~ 2 mg/kg 作为负荷量,以

表 3　2 组患者围术期 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞变化的比较($\times10^6$/L, $n=20$, $\bar{x}\pm s$)

组别	时相点	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD45^+$	$CD4^+/CD8^+$	NK
PCSA 组	T1	978.85 ± 592.19	568.01 ± 356.88	410.85 ± 302.09	1 416.82 ± 713.77	1.555 4 ± 0.602 2	393.23 ± 259.24
	T2	775.43 ± 757.55	427.64 ± 395.85[b]	347.64 ± 387.21	1 528.12 ± 1 014.40	1.498 6 ± 0.716 8	345.79 ± 152.43
	T3	554.36 ± 416.18[a]	324.64 ± 270.02[a]	206.14 ± 194.77[a]	1 412.41 ± 419.39	1.930 0 ± 1.159 7	261.29 ± 212.30
	T4	540.50 ± 290.82[a]	311.50 ± 186.02[a]	179.64 ± 137.32[a]	1 005.11 ± 473.19[b]	2.005 0 ± 1.042 9[b]	220.20 ± 81.93[b]
	T5	751.07 ± 469.68[b]	427.51 ± 293.71[b]	257.01 ± 209.79[a]	1 427.30 ± 599.58	2.308 6 ± 1.411 2[b]	298.93 ± 180.02
PCIA 组	T1	935.44 ± 294.48	553.25 ± 203.04	360.25 ± 128.28	1 640.90 ± 551.91	1.631 0 ± 0.573 9	464.25 ± 292.77
	T2	822.87 ± 544.83	458.73 ± 330.18	353.07 ± 224.03	1 907.30 ± 847.86	1.235 3 ± 0.516 6[b]	388.13 ± 239.77
	T3	488.13 ± 290.24[a]	263.41 ± 215.46[a]	191.33 ± 120.81[a]	1 295.21 ± 528.66	2.022 7 ± 0.742 3[b]	273.93 ± 153.24[a]
	T4	400.21 ± 231.22[a]	240.62 ± 175.94[a]	152.27 ± 110.96[a]	1 095.42 ± 513.66[b]	2.056 0 ± 1.122 8	203.73 ± 191.05[a]
	T5	616.33 ± 321.87[a]	369.07 ± 243.86[b]	193.21 ± 127.96[a]	1 319.21 ± 425.17	3.284 1 ± 4.605 7	327.87 ± 191.63

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与 T1 比较

使患者体内快速达到一定的有效镇痛血药浓度。同时PCSA的给药方式影响其药物的血药浓度，与PCIA比较，要达到同等的VAS评分，PCSA必须加大其药物浓度，因此我们在镇痛方案中PCSA组采用了低容量高浓度的给药模式。研究结果显示2组VAS评分在3分以内，可以达到满意的镇痛效果，2组之间VAS评分无统计学差异，且故障发生例数PCSA低于PCIA，提示PCSA较PCIA更易于术后管理。

综上所述，乳腺癌患者术后采用曲马多复合小剂量芬太尼PCSA和PCIA可以达到满意的镇痛效果，两者对T淋巴细胞和NK细胞的影响相同，PCSA操作更简单、更易于术后管理，可作为乳腺癌患者术后镇痛的选择之一。

参考文献：

[1] Suominen P K, Ragg P G, McKinley D F, *et al*. Intrathecal morphine provides effective and safe analgesia in children after cardiac surgery [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2004, 48(7): 875-882.

[2] 王忠云，顾海军，金文杰，等. 吗啡和曲马多术后镇痛对胃癌患者T淋巴细胞亚群及NK细胞的影响[J]. 临床麻醉学杂志，2007，23(10)：800-802.

[3] Shirzad H, Shahrani M, Rafieian-Kopaei M. Comparison of morphine and tramadol effects on phagocytic activity of mice peritoneal phagocytes *in vivo*[J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(7/8): 968-970.

[4] 张林忠，朱镭. 氟比洛芬酯联合舒芬太尼术后静脉镇痛对食管癌患者淋巴细胞亚群的影响[J]. 山西医科大学学报，2009，40(4)：356-359.

[5] 易斌，陶国才，阮志华，等. 乳腺癌根治术患者术后不同镇痛方式对T细胞亚群和自然杀伤细胞活性的影响[J]. 中华麻醉学杂志，2005，25(3)：213-214.

[6] Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, *et al*. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy[J]. Anesth Analg, 2005, 101(5): 1521-1527.

[7] Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, *et al*. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery[J]. Br J Anaesth, 2008, 101(6): 781-787.

[8] 谭武菊，牛新环，李刚，等. 氯诺昔康对食管癌切除术病人围术期自然杀伤细胞及淋巴细胞亚群的影响[J]. 中华麻醉学杂志，2006，26(1)：84-85.

[9] 陈慰峰. 医学免疫学[M]. 北京：人民卫生出版社，2002：174-185.

[10] 陈森敏，贾苍松. 输血与免疫抑制的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志，2006，29(1)：51-53.

[11] 李伟，汤惠珍，蒋艳波，等. 不同剂量芬太尼对食管癌根治术患者术前术后T淋巴细胞亚群、NK细胞的影响[J]. 癌症，2003，22(6)：634-636.

[12] Hanks G W. Cancer pain and the importance of its control[J]. Anticancer Drugs, 1995, 6(Suppl 3): 14-17.

（收稿：2010-03-20 修回：2010-04-06）

（编辑 栾 嘉）

“2010（重庆）国际生物医药与转化医学高峰论坛”召开

2010年8月11日，由中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会、中国药学会生物制品专业委员会、重庆市药学会主办，我校检验系（药学院）承办的“2010（重庆）国际生物医药与转化医学高峰论坛”在重庆市欧瑞锦江大酒店隆重召开。我校罗长坤校长、科研部刘国祥部长及重庆市科委国际合作处向斌处长出席了开幕式。

大会由中国工程院陈志南院士担任主席，中国工程院王正国院士、洪涛院士、杨焕明院士和美国Duke大学免疫系主任Michael S. Krangel教授担任共同主席，我校邹全明教授担任执行主席。

论坛围绕药学与转化医学、分子免疫学、肿瘤生物治疗学、肿瘤分子标志、新型疫苗学、4P医学与生物医药等领域展开精彩主题报告和对口交流，为促进我市的转化医学研究，使最新的诊疗技术尽快用于临床实践，加快防治手段从实验室尽快走向预防和临床应用，加强国内外同行的学术交流起到了积极的推动作用。



会场场景



罗长坤校长（中）、王正国院士（左一）出席出席大会开幕式



大会执行主席邹全明教授（左一）

（科研部成果处 供稿；摄影 王家成）