doi:10.11659/jjssx.07E016059

丙泊酚静脉麻醉对原发性肝癌围手术期T辅助细胞的影响

黎 敏,金 丹,陈树发,贯 璇 (香港大学深圳医院麻醉科,广东 深圳 518000)

[摘 要] **目的** 探讨丙泊酚静脉麻醉对原发性肝癌围手术期T辅助细胞的影响。**方法** 选取2014年11月至2015年10月我院收治的86例原发性肝癌患者,根据随机数字法分为观察组和对照组,每组43例,观察组采取丙泊酚静脉麻醉,对照组采用七氟醚吸入麻醉。比较2组患者麻醉前和术后1 d Th1细胞百分比、Th2细胞百分比、Th1细胞/Th2细胞之比变化情况,观察2组患者在麻醉前、麻醉后、术中、术后1 d血浆皮质醇水平。**结果** 2组患者术后1 d的Th2细胞百分比比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组的Th1细胞百分比、Th1细胞/Th2细胞比值均高于对照组[(16.32±1.76)% *vs.* (14.16±1.03)%,(8.48±0.92) *vs.* (7.11±0.72)],差异均具有统计学意义($P<0.05$)。观察组在术中、术后1 d的血浆皮质醇水平低于对照组[(12.34±1.02)μg/dL *vs.* (16.13±1.26)μg/dL,(12.01±0.94)μg/dL *vs.* (15.25±1.08)μg/dL],差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 丙泊酚静脉麻醉更能促使Th细胞朝着Th1方向分化,对患者的免疫功能发挥着保护性作用。

[关键词] 七氟醚;丙泊酚;麻醉;肝癌;T辅助细胞

[中图分类号] R735.7;R614.2+1;R614.2+4 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-07-23

Influence of propofol intravenous anesthesia on T helper cells of patients with primary liver cancer in perioperative period

LI Min, JIN Dan, CHEN Shu-fa, GUAN Xuan (Department of Anesthesia, the University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen Guangdong 518000, China)

Abstract: Objective To study the effect of propofol intravenous anesthesia on T helper cells of patients with primary liver cancer during perioperative period. **Methods** A total of 86 patients with primary liver cancer in our hospital from November 2014 to October 2015 were selected, who were divided into observation group and control group according to the method of random numbers, 43 cases in each group. The observation group were taken propofol intravenous anesthesia, and the control group were treated with sevoflurane inhalation anesthesia. The Th1 cells percentage, Th2 cells percentage and the ratio of the Th1/Th2 cells changes of two groups before anesthesia and postoperative 1 day were compared. The plasma cortisol levels of two groups before anesthesia, after anesthesia, intraoperative and 1 day after operation were observed. **Results** The percentage of Th2 cells in observation group and control group 1 day after surgery had no significant difference ($P>0.05$). The percentage of Th1 cells and Th1/Th2 cells ratio of the observation group were higher than those of the control group [(16.32±1.76)% *vs.* (14.16±1.03), (8.48±0.92) *vs.* (7.11±0.72)], the difference was significant ($P<0.05$). The plasma cortisol levels of observation group during operation and 1 day after operation were lower than those of the control group [(12.34±1.02)μg/dL *vs.* (16.13±1.26)μg/dL, (12.01±0.94)μg/dL *vs.* (15.25±1.08)μg/dL], the differences were significant ($P<0.05$). **Conclusion** The propofol intravenous anesthesia can encourage more Th to differentiate into Th1 cells, which plays a protective role in the patient's immune function.

Keywords: sevoflurane; propofol; anesthesia; liver cancer; T helper cells

肝癌在恶性肿瘤中的病死率位居前列,当前治疗早期肝癌最为有效的方式是根治性手术切除[1]。在现代肿瘤免疫学看来,恶性肿瘤和机体免疫存在着密切的关联性,当免疫功能状态低下时,机体肿瘤发生的可能性较大,加上肿瘤患者本身又会有免疫抑制因子产生,对免疫功能起着抑制性作用,导致免疫球蛋白含量及T淋巴细胞亚群发生改变[2]。肝癌患者中存在细胞免疫功能低下,加之疼痛、麻醉、手术创伤等因素均可能会进一步抑制患者的免疫功能,进而增加病死率及术后感染等并发症发生率[3]。因此,在肿瘤围手术期不但要杀灭癌细胞,还需确保机体免疫功能得到有效保护。相关研究者已提出麻醉药物及方式的不同均会对围手术期患者的细胞免疫功能带来不同程度的影响[4]。丙泊酚在临床中使用较为广泛,其在机体免疫系统中所发挥的调节作用较为复杂,为了探讨该药物对肝癌手术患者免疫功能的影响,本文就丙泊酚静脉麻醉对原发性肝癌围手术期T辅助细胞的影响进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014年11月至2015年10月在香港大学深

圳医院行手术治疗的86例原发性肝癌患者。纳入标准:①术后病理证实为肝细胞肝癌者;②术前未接受对免疫系统造成影响的药物治疗;③术前未进行放疗、化疗治疗。排除标准:①依从性较差,不愿配合医护人员完成本次操作者;②有精神病史、意识障碍者;③临床资料缺失者。本研究患者及其家属均知情同意,并获得本院伦理委员会批准。根据随机数字法将所有患者分为观察组和对照组,每组43例。2组患者的性别、年龄、肿瘤大小、白蛋白水平等临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

表1 2组患者临床资料比较($n=43$)

组别	性别[例(%)]		年龄(岁)	肿瘤大小(cm)	白蛋白水平(g/L)	肝硬化[例(%)]	临床分期[例(%)]				Child分级[例(%)]	
	男	女					Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ	A级	B级
观察组	22(51.16)	21(48.84)	52.13±4.22	4.12±0.21	38.21±2.42	27(62.79)	10(23.26)	11(25.58)	12(27.91)	10(23.26)	39(90.70)	4(9.30)
对照组	26(60.47)	17(39.53)	52.21±4.15	4.17±0.24	38.17±2.18	29(67.44)	11(25.58)	10(23.26)	11(25.58)	11(25.58)	37(86.05)	6(13.95)
t/χ^2	0.754 4		0.088 6	1.028 1	0.080 5	0.204 8	0.186 3				0.452 6	
P	0.385 1		0.929 6	0.306 8	0.936 0	0.650 9	0.979 8				0.501 1	

1.2 方法

2组患者术前均肌肉注射0.1 mg/kg的盐酸戊乙奎醚和0.1 mg/kg的咪达唑仑。观察组采取丙泊酚静脉麻醉,即使用0.6 mg/kg的罗库库溴铵、2~3 μg/kg的瑞芬太尼、2 mg/kg的丙泊酚进行诱导麻醉,维持麻醉时使用丙泊酚,用静脉持续输注的方式完成,速度为6~10 $mg\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1}$,瑞芬太尼0.15~0.30 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$维持。对照组采用七氟醚吸入麻醉,使用0.6 mg/kg的罗库溴铵、6%~8%七氟醚吸入、2~3 μg/kg的瑞芬太尼进行诱导麻醉,麻醉维持使用1%~3%的七氟醚进行(MAC1.0-1.2),瑞芬太尼0.15~0.30 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$维持。检测所有患者的脑电双频指数(BIS),使其保持在45~60。

1.3 观察指标

比较2组患者麻醉前和术后1 d Th1细胞百分比、Th2细胞百分比、Th1细胞/Th2细胞比值变化情况,分别在麻醉前和术后1 d抽取2组患者5 mL的外周静脉血,经肝素抗凝处理后的1 mL外周静脉血和无血清RPMI1640培养液等相互稀释,然后加入钙离子通道激活剂和PMA,在5% CO_2 温度为37 ℃温箱中孵育4 h,加入抗人 CD_3 单克隆抗体和抗人 CD_8 单克隆抗体,在室温中避光孵育30 min,使用磷酸盐缓冲液清洗2次,转速为1 000 r/min,离心5 min,将红细胞裂解液加入其中,15 min后,再使用磷酸盐缓冲液清洗2次,加入抗白介素-4抗体和抗γ-干扰素抗体,在室温中避光孵育30 min,使用磷酸盐缓冲液清洗、重悬后进行上机检测。其中Th1细胞使用 $CD^{3+}CD8^{-}IFN\text{-}\gamma^{+}$ 进行标识,Th2细胞使用 $CD^{3+}CD8^{-}IL\text{-}4^{+}$ 进行标识,并计算Th1细胞与Th2细胞所占的百分比,经5次反复检测后,计算出Th1细胞/Th2细胞之比。比较2组患者在麻醉前、麻醉后、术中、术后1 d的血浆激素水平变化情况,使用放射免疫法对患者的外周血浆皮质醇水平进行检测。

1.4 统计学处理

实验数据采用SPSS 11.5软件包进行处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)来表示,采用t检验,计数资料用[例(%)]来表示,采取χ^2检验,$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者麻醉前和术后1 d T辅助细胞比较

麻醉前,2组患者的Th1细胞百分比、Th2细胞百分比、Th1细胞/Th2细胞比值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后1 d,2组患者的Th2细胞百分比和麻醉前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组的Th1细胞百分比、Th1细胞/Th2细胞比值较麻醉前升高,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组的Th1细胞百分比、Th1细胞/Th2细胞比值较麻醉前有所降低,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组在术后1 d的Th1细胞百分比、Th1细胞/Th2细胞比值均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 2组患者麻醉前和术后1 d T辅助细胞比较($\bar{x}\pm s$,$n=43$)

组别	Th1细胞(%)		t	P	Th2细胞(%)		t	P	Th1细胞/Th2细胞		t	P
	麻醉前	术后1 d			麻醉前	术后1 d			麻醉前	术后1 d		
观察组	15.43±1.35	16.32±1.76	2.631 1	0.010 1	1.97±0.23	2.04±0.25	1.351 2	0.180 2	7.49±0.74	8.48±0.92	5.498 4	0.000 0
对照组	15.42±1.37	14.16±1.03	4.820 5	0.000 0	1.98±0.24	2.03±0.22	1.007 1	0.316 8	7.51±0.73	7.11±0.72	2.558 2	0.012 3
t	0.034 1	6.945 8			0.197 3	0.196 9			0.126 2	7.689 9		
P	0.972 9	0.000 0			0.844 1	0.844 4			0.899 9	0.000 0		

2.2 2组患者不同时点血浆激素水平变化情况

麻醉前,2组患者的血浆皮质醇水平比较,差异无统计学意义($F=0.1422$,$P=0.4436$),2组患者麻醉后血浆皮质醇激素水平有所上升,术中、术后1 d血浆皮质醇激素水平有所降低,但观察组在术中、术后1 d的血浆皮质醇水平始终低于对照组,2组患者在组间($F=12.374\ 9$,$P=0.000\ 0$)、组内不同时点($F=8.323\ 1$,$P=0.000\ 0$)、组间不同时点($F=6.281\ 3$,$P=0.000\ 0$)交互效应比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 2组患者血浆激素水平变化情况($\bar{x}\pm s$,$n=43$,μg/dL)

组别	麻醉前	麻醉后	术中	术后1 d
观察组	14.14±1.62	16.14±1.87	12.34±1.02	12.01±0.94
对照组	14.19±1.64	16.21±1.86	16.13±1.26	15.25±1.08

3 讨论

肝癌属于颇为常见的一种恶性肿瘤,当肝癌患者的肝储备功能不足、合并肝硬化时,免疫促进因子的表达水平会下降,而免疫抑制因子的表达水平会升高,加之麻醉药物及手术应激反应均会对患者的免疫功能造成进一步影响,会导致肿瘤扩散,并增加术后并发症的发生率,给患者术后转归带来极其严重的影响[5-6]。为此,关于围手术期免疫功能变化的情况也越来越受到关注。患者T细胞功能会因为麻醉药物的影响而受到抑制,并且会持续到术后几天,从而影响患者免疫功能的恢复。麻醉药物作为异物中的一种,会对患者机体免疫活性细胞产生作用,进而影响患者免疫功能,为促进肿瘤患者术后免疫功能尽快恢复,选取对其免疫功能抑制较小的麻醉药物显得颇为关键[7-8]。

T淋巴细胞是一种能对特异性免疫细胞发挥介导作用的细胞,免疫学已将活化机制作为研究的热点[9]。CD^{4+}T细胞也被称为Th细胞,此细胞主要有$CD^{3+}CD^{4+}CD8^{-}$表型,该机体免疫效应细胞已受到人们的特别关注[10]。Th细胞经其他细胞因子的作用或特异性抗原的刺激会分化为Th1细胞、Th2细胞,当前已将Th1、Th2细胞的极化问题作为研究的热点,并且患者经麻醉而出现的Th1细胞/Th2细胞失衡问题也开始受到人们的关注,Th1细胞/Th2细胞平衡的维持对机体免疫系统处于正常状态发挥着极其重要的作用,当这种平衡被打破后,就会相应的改变机体免疫系统[11]。Thokala等[12]研究表明,当机体为败血症或受到损伤时,Th2细胞便能发挥主导作用,从而降低对机体的免疫功能,其他类型的应激反应也会有类似的情况出现。Lee等[13]提出麻醉能在一定程度上缓解因手术导致的Th1细胞/Th2细胞平衡紊乱及所出现的免疫抑制反应。

目前,在临床中使用较为广泛的2种全身麻醉方式主要有七氟醚吸入麻醉与丙泊酚静脉麻醉。丙泊酚是当前在临床中使用得较为广泛的一种静脉麻醉药物,具有作用时间短、起效快、苏醒快、不良反应率低等优势,经持续性输注不会出现明显的蓄积现象。丙泊酚在机体免疫系统中所发挥的调节作用较为复杂[14]。七氟醚属于吸入性麻醉药,近年来在临床中也逐渐得到应用[15]。本次研究中通过七氟醚吸入麻醉与丙泊酚静脉麻醉对原发性肝癌围手术期T辅助细胞的影响对比分析发现,丙泊酚可增加Th1细胞的百分比,然而并没有对Th2细胞方向分化造成明显的影响,最终增加了Th1细胞/Th2细胞比值,提示丙泊酚会对Th细胞的分化造成影响,使其朝着Th1方向分化,最终出现Th2极化效应,出现这种机体的细胞效应对围手术期免疫功能的平衡起着维护性作用。手术应激反应会释放出大量的皮质醇激素,皮质醇激素对Th细胞向Th1细胞的分化能发挥抑制作用,因此导致相应的Th2细胞作用处于优势状态。本研究中发现所有原发性肝癌围术其患者的脑电双频指数均维持在相同状态下,但经丙泊酚静脉麻醉后,患者在术中、术后1 d的皮质醇激素水平明显低于七氟醚吸入麻醉者,表明丙泊酚能促进Th细胞向Th1细胞分化,对Th2细胞作用占优的状态起着逆转和降低的作用,并且对应激反应能发挥抑制作用,以及由应激所导致的细胞免疫功能抑制还能发挥较弱的效应

综上所述,与七氟醚吸入麻醉相比,丙泊酚静脉麻醉更能促使Th细胞朝着Th1方向分化,对患者的免疫功能发挥着保护性作用。

[参考文献]

[1] Lamers CH, Klaver Y, Gratama JW, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with CAIX CAR-engineered T-cells-a completed study overview[J]. Biochem Soc Trans, 2016, 44(3): 951-959. doi: 10.1042/BST20160037.

[2] Nitschke K, Luxenburger H, Kiraithe MM, et al. CD^{8+} T-Cell Responses in Hepatitis B and C: The (HLA^{-}) A, B, and C of Hepatitis B and C[J]. Dig Dis, 2016, 34(4): 396-409. doi: 10.1159/000444555.

[3] 冯惠民,李廷坤,吕帅国,等. 丙泊酚麻醉对肝癌射频消融术患者血清白介素和HSP70水平的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2012,47(4):542-545. doi:10.3969/j.issn.1671-6825.2012.04.038.

[4] Shalapour S, Karin M. Fatty acid-induced T cell loss greases liver carcinogenesis[J]. Cell Metab, 2016, 23(5): 759-761. doi: 10.1016/j.cmet.2016.04.018.

[5] 宋 杰,王黎洲,李 兴,等. 静脉麻醉在肝动脉化疗栓塞后射频消融术中的应用[J]. 中国老年学杂志,2013,33(24):6158-6160. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2013.24.043.

[6] 王允飞. 老年肝癌患者应用丙泊酚和异氟烷麻醉对比[J]. 中国老年学杂志,2012,32(10):2151-2152. doi:10.3969/j.issn.1005-

doi:10.11659/jjssx.09E016061

Devine 术不同固定位置治疗隐匿性阴茎的疗效对比

唐黎明,成 校,申雪晴,曹炎武 (解放军第169医院泌尿外科,湖南 衡阳 421002)

[摘 要] **目的** 探讨 Devine 术不同固定位置治疗真性隐匿性阴茎疗效对比。**方法** 将2010年1月至2015年2月我院收治的45例真性隐匿性阴茎患者,按 Devine 术阴茎体固定位置的不同分为2组:20例将阴茎体固定于阴茎根部皮肤真皮层(A组),25例将阴茎体固定于耻骨筋膜(B组)。比较2组患者的手术成功率、术后阴茎体显露长度、术后水肿时间。**结果** 2组手术成功率、术后水肿时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但B组术后阴茎体显露长度较A组明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** Devine 术治疗隐匿性阴茎时,阴茎体固定于耻骨筋膜与固定于阴茎根部皮肤真皮层相比,术后阴茎体显露更好,外形更美观。

[关键词] 隐匿性阴茎;Devine 术;固定位置
[中图分类号] R697+.12 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-12-01

Comparision of different fixed positions of Devine surgery in concealed penis

TANG Li-ming, CHENG Xiao, SHEN Xue-qing, CAO Yan-wu (Department of Urinary Surgery, No. 169 Hospital of PLA, Hengyang Hunan 421002, China)

Abstract: Objective To compare the effect of Devine surgery with different fixed positions in the treatment of concealed penis. **Methods** According to the different fixed positions, 45 patients with concealed penis in our hospital from January 2010 to February 2015 were divided into two groups: 20 patients were treated with the method that fixing the scapus penis to dermis of the penis' root (group A); other 25 patients were treated with the method that fixing the scapus penis to pectineal fascia (group B). The surgical success rate, the penile length, and the edema time after surgery were compared. **Results** There was no significant difference in surgical success rate and edema time between two groups ($P>0.05$). But the penile length of group B was longer than that of group A after surgery ($P<0.05$). **Conclusion** In the treatment of concealed penis with Devine surgery, comparing to the method which fixing scapus penis to dermis of penis' root, the method which fixing scapus penis to fascia pectinea is more better in penile length and penile appearance.

Keywords: concealed penis; Devine surgery; fixed position

9202.2012.10.075.

[7] van Montfoort N, van der Aa E, van den Bosch A, et al. Hepatitis B virus surface antigen activates myeloid dendritic cells via a soluble CD14-dependent mechanism[J]. J Virol, 2016, 90(14): 6187-6199. doi: 10.1128/JVI.02903-15.

[8] 宋 杰,王黎洲,李 兴,等. 全凭静脉麻醉在肝动脉化疗栓塞术中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 814-816. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.04.034.

[9] Karoopongse E, Marcondes AM, Yeung C, et al. Disruption of iron regulation after radiation and donor cell infusion[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(7): 1173-1181. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.031.

[10] Ren XF, Li WZ, Meng FY, et al. Differential effects of propofol and isoflurane on the activation of T-helper cells in lung cancer patients[J]. Anaesthesia, 2010, 65(5): 478-482. doi: 10.1111/j.1365-2044.2010.06304.x.

[11] Restoux A, Grassin-Delyle S, Liu N, et al. Pilot study of closed-loop anaesthesia for liver transplantation[J]. Br J Anaesth, 2016, 117(3): 332-340. doi: 10.1093/bja/aew262.

[12] Thokala R, Olivares S, Mi T, et al. Redirecting specificity of T cells using the sleeping beauty system to express chimeric antigen receptors by mix-and-matching of VL and VH domains targeting CD^{123+} tumors[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0159477. doi: 10.1371/journal.pone.0159477.

[13] Lee DH, Lee SH, Kim AR, et al. Virus-like nanoparticle vaccine confers protection against toxoplasma gondii[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161231. doi: 10.1371/journal.pone.0161231.

[14] Zhao JN, Kong M, Qi B, et al. Comparison of the morphine-sparing effect of intraoperative dexmedetomidine with and without loading dose following general anesthesia in multiple-fracture patients: a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(33): e4576. doi: 10.1097/MD.0000000000004576.

[15] Boiano JM, Steege AL. Precautionary practices for administering anesthetic gases: a survey of physician anesthesiologists, nurse anesthetists and anesthesiologist assistants[J]. J Occup Environ Hyg, 2016, 13(10): 782-793. doi: 10.1080/15459624.2016.1177650.

(编辑:杨 颖)