不同麻醉深度对行胃癌手术患者机体免疫细胞的影响

尹 尧,刘 涛 (解放军第 451 医院麻醉科,陕西 西安 710054)

[摘 要] **目的** 探讨不同麻醉深度对行胃癌手术患者机体免疫细胞的影响,为合理选择麻醉深度提供参考。**方法** 选择 2009 年 5 月至 2011 年 8 月在我院择期行胃癌手术患者 80 例,根据患者意愿分为治疗组与对照组各 40 例,两组都采用常规方法进行全身麻醉,治疗组和对照组维持脑电双频指数(BIS)分别为 35 ~ 50 和 58 ~ 67。采用流式细胞仪(FCM)检测两组患者麻醉前、手术 2 h 和术后 24 h 外周血中 T 细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$)和 NK 细胞($CD3^-CD16^+CD56^+$)数量。**结果** 两组患者 $CD3^+$、$CD4^+$ 值于手术 2 h 和术后 24 h 时显著降低,与麻醉前比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组在手术 2 h、术后 24 h 两个时间点的上述指标值下降没有对照组明显($P<0.05$)。各时间点两组 $CD8^+$ 值组内或组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者 NK 细胞的数量于手术 2 h 和术后 24 h 时显著降低,与麻醉前比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组在手术 2 h、术后 24 h 两个时间点的 NK 细胞的数量下降没有对照组明显($P<0.05$)。**结论** 胃癌手术对患者有一定的应激作用,从而对免疫系统产生损害,而选择比较浅的麻醉深度对 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞有一定保护作用,有利于减少免疫功能的损害。

[关键词] 麻醉深度;脑电双频指数;胃癌;免疫细胞

[中图分类号] R614.2;R735.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2012)03-0268-03

Effects of different aesthetical depth on the immune cells of patients with gastric cancer

YIN Yao, LIU Tao (Department of Anesthesiology, 451th Hospital of PLA, Xi'an Shaanxi 710054, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of different aesthetical depth on the immune cells of patients with gastric cancer in order to provide reference for choosing reasonable aesthetical depth. **Methods** Totally 80 patients who were underwent elective gastric cancer surgery in our hospital from May 2009 to August 2011 were selected and were equally divided the treatment group and the control group according to their wishes. The conventional anesthesia was applied to all patients. The bispectral index (BIS) was maintained at 35 ~ 50 in the treatment group and at 58 ~ 67 in the control group. The numbers of T cell subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) and NK cells ($CD3^-CD16^+CD56^+$) in the peripheral blood before the anesthesia, at 2 hours during the surgery and at 24 hours after the surgery were detected by flow cytometry (FCM). **Results** The $CD3^+$ and $CD4^+$ values at 2 hours during the surgery and at 24 hours after the surgery in the two groups were significantly reduced compared those before the anesthesia ($P<0.05$), with more obvious decrease in the control group ($P<0.05$). The $CD8^+$ value at each time point was not statistically different between the two groups($P>0.05$). The NK cell numbers at 2 hours during the surgery and at 24 hours after the surgery in the two groups significantly decreased compared to those before the anesthesia ($P<0.05$), with more obvious decrease in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Gastric cancer surgery can exert certain damage on the immune system. Using relatively shallow aesthetical depth can protect T lymphocyte subsets and NK cells and reduce the damage on the immune function.

Keywords: aesthetical depth; bispectral index; gastric cancer; immune cell

麻醉药物对机体免疫功能的影响不容低估,不同麻醉药物对免疫功能的影响不同[1]。在机体免疫细胞中,T 淋巴细胞对机体免疫应答的调节起着非常关键的作用[2]。按 CD 分子不同 T 淋巴细胞分为 $CD3^+$、$CD4^+$ 和 $CD8^+$ 等亚群。而自然杀伤(NK)细胞对于机体免疫监测和早期抗感染免疫有重要的作用,$CD3^-CD16^+CD56^+$ 淋巴细胞认定为 NK 细胞[3]。脑电双频指数(BIS)作为有效的麻醉深度监测指标用于指导成人麻醉已广泛应用于临床[4]。本研究探讨了不同麻醉深度对行胃癌手术患者机体免疫细胞的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2009 年 5 月至 2011 年 8 月在我院择期行胃癌手术患者 80 例,入选标准:年龄 30 ~ 65 岁;择期行胃癌手术;无严重的心、肺、脑、肝、肾功能异常,均无麻醉药物过敏及内分泌疾病;手术方法为胃大部切除手术;家属同意纳入本研究。ASA Ⅰ或Ⅱ级,男 58 例,女 22 例,年龄 38 ~ 60 岁,平均(48.5 ± 6.5)岁;体重 45 ~ 80 kg,平均(62.6 ± 7.2)kg。根据患者意愿分为治疗组与对照组,每组 40 例,两组患者年龄、性别、体重等资料对比无明显差异($P>0.05$)。

[作者简介] 尹 尧(1975 -),男,河北省赵县人,主治医师,本科,主要从事临床麻醉方面的研究。电话:(029)84734139,E-mail:1791015134@qq.com

[收稿日期] 2012-01-20 [修回日期] 2012-02-20

1.2 麻醉方法

两组患者均于手术前 30 min 肌内注射眯达唑仑 50 μg/kg、阿托品 10 μg/kg。入手术室后连续监测脑电双频指数(BIS)、ECG、HR、BP、SpO_2等指标的变化,及时建立静脉通路,静脉滴注芬太尼 4 μg/kg、异丙酚 2 mg/kg,行快速诱导。气管内插管后,及时行机械通气,氧浓度 100%,术中吸入异氟烷维持麻醉,静脉滴注阿曲库铵维持肌肉松弛。术中及时调整异氟烷吸入浓度,以利于控制麻醉深度。采用 BIS 判定麻醉深浅,治疗组和对照组维持 BIS 分别为 35 ~ 50 和 58 ~ 67。手术结束同时停止吸入七氟烷,单纯 2 L/min 氧气机械通气并不再对患者施以任何痛刺激至患者自然苏醒。

1.3 检测指标

两组患者分别于麻醉前、手术 2 h、术后 24 h 在非输液侧肢体抽取静脉血标本 2 mL,EDTA 抗凝,4 ℃保存。用标准的全血裂解法,具体步骤是取抗凝全血 100 μl,室温避光反应 20 min,每管加入预冷的溶血剂 1 mL,混匀,室温避光反应 10 min,取出后 1 500 r/min 离心 5 min,弃上清,1.5 mL PBS 洗 2 次,弃上清,加入 500 μl PBS 缓冲液重悬细胞。行流式细胞仪(FCM)测定,CellQuest 软件中获取数据和分析。每份标本计数 1×10^4 个细胞。然后采用免疫荧光试剂盒标记细胞,进行计数,主要指标为 T 细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$)和 NK 细胞($CD3^-CD16^+CD56^+$)。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学分析,用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组内比较在方差分析基础上采用 q 检验,组间比较采用 t 检验,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T 细胞亚群变化

两组患者 $CD3^+$、$CD4^+$ 值于手术 2 h 和术后 24 h 显著降低,与麻醉前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组在手术 2 h、术后 24 h 两个时间点 $CD3^+$、$CD4^+$ 值下降没有对照组明显($P < 0.05$)。各时间点两组 $CD8^+$ 值组内或组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 NK 细胞变化

两组患者 NK 细胞的数量于手术 2 h 和术后 24 h 显著降低,与麻醉前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组在手术 2 h、术后 24 h 两个时间点的 NK 细胞数量下降没有对照组明显($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组不同时间点 T 淋巴细胞亚群的变化($\bar{x} \pm s$, $n = 40$, %)

组别	指标	麻醉前	手术 2 h	术后 24 h
对照组	$CD3^+$	57.52 ± 6.25	51.01 ± 6.21#	44.52 ± 4.32#
	$CD4^+$	31.28 ± 3.56	26.95 ± 4.42#	22.52 ± 2.62#
	$CD8^+$	22.85 ± 4.11	21.95 ± 3.11	20.98 ± 2.55
治疗组	$CD3^+$	57.16 ± 5.23	54.36 ± 6.23#	48.52 ± 6.11#
	$CD4^+$	31.26 ± 3.21	29.36 ± 3.32*#	25.99 ± 3.25*#
	$CD8^+$	22.98 ± 2.36	22.25 ± 2.95	21.52 ± 2.25

*:与对照组比较,$P < 0.05$;#:与同组麻醉前比较,$P < 0.05$

表 2 两组不同时间点 NK 细胞的变化($\bar{x} \pm s$, $n = 40$, %)

组别	麻醉前	手术 2 h	术后 24 h
对照组	12.36 ± 2.14	10.00 ± 1.25#	9.36 ± 1.28#
治疗组	12.36 ± 1.66	11.25 ± 1.58*#	10.30 ± 1.52*#

*:与对照组比较,$P < 0.05$;#:与同组麻醉前比较,$P < 0.05$

3 讨论

机体免疫系统是一个较为复杂的功能系统,能够识别自身和非己抗原,并将非己抗原清除出体外[5]。手术麻醉的刺激加上患者心理上的负面情绪可使机体的自主神经系统、内分泌、代谢和免疫功能发生紊乱。T 细胞的数量减少提示机体的细胞免疫功能受到抑制。NK 细胞是一种有特殊性质的细胞群体,NK 细胞有直接杀伤作用,若数量增加,能更有效发挥杀伤肿瘤细胞的作用[6-7]。

手术过程中,麻醉的目的是使患者无痛、舒适。根据术中对患者监测的结果,麻醉师可适时调节给药量,使患者得到适度的麻醉。一般情况下,对麻醉深度的判断,主要是依据患者对全麻药的反应,其表现特征主要包括镇痛、意识、呼吸、循环、骨骼肌张力、眼症、反射等[8]。脑电双频指数是美国药物管理局批准的第一项可运用于监测药物镇静深度的脑电参数,是在脑电功率谱分析的基础上,通过测定脑电图的线性部分得出的参数。一般认为脑电双频指数值维持在 40 ~ 60 之间是外科手术理想的麻醉镇静深度[9]。在成人,临床大量研究已证明脑电双频指数与七氟烷、丙泊酚等麻醉药物呈剂量依赖相关,用于指导临床麻醉时具有减少药物用量、缩短苏醒时间、提高患者苏醒质量及满意度等优点[10-11]。

免疫细胞主要包括 T 细胞、B 细胞、K 细胞和 NK 细胞等。在免疫细胞中,受抗原刺激后能分化增殖,发生特异性免疫应答,产生抗体或淋巴因子的细胞为免疫活性细胞,主要是 T 细胞和 NK 细胞,一般来说,麻醉患者均有不同程度的应激反应和免疫抑制现象,从而影响到 T 细胞和 NK 细胞的表达。研究表明异氟醚及安氟醚吸入麻醉后可使麻醉后 NK 细胞的活性明显下降,而术中 NK 细胞活性的一过性增高可能因麻醉药及其他外源性物质刺激引起[10,12]。本文结果显示,两组患者 $CD3^+$、$CD4^+$ 值和 NK 细胞于手术 2 h 和术后 24 h 显著降低,与麻醉前比较差异有统计学意义;治疗组在手术 2 h、术后 24 h 的 $CD3^+$、$CD4^+$ 值和 NK 细胞

下降没有对照组明显。各时间点两组 $CD8^+$ 值组内或组间比较均无统计学意义。表明胃癌手术对患者有一定的应激作用,从而对免疫系统产生损害,而选择比较浅的麻醉深度对 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞有一定保护作用,有利于减少对免疫功能的损害。

[参考文献]

[1] 邢玉英,段晓丰,赵雪莲,等. 不同麻醉方法对肺癌根治术患者 T 细胞亚群及 IL-2、IFN-γ 的影[J]. 疑难病杂志,2010,9(3):171 – 173.

[2] 邢玉英,马艳辉,赵雪莲,等. 舒芬太尼、瑞芬太尼或芬太尼对食管癌根治术病人细胞免疫功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2008,28(11):972 – 975.

[3] 潘飞鹏,谢 健,杨 博,等. 异丙酚全凭静脉麻醉与异氟醚吸入麻醉对 T 细胞亚群和 NK 细胞的影响[J]. 中国现代实用医学杂志,2005,4(9):13 – 14.

[4] 马平康,杜 睿. 脑电双频指数监测(BIS)在临床麻醉中的应用研究[J]. 中国医药指南,2011,9(33):383 – 384.

[5] 叶颖江,王 杉. 胃癌免疫治疗的新进展[J]. 中华消化外科杂志,2010,9(4):247 – 249.

[6] 孙 巍,杨永辉,李登瑞,等. NKT 细胞、NK 细胞和 T 细胞亚群在活动性肺结核患者外周血的表达及意义[J]. 中国免疫学杂志,2011,27(11):1030 – 1034.

[7] 洪超群,陈炯玉,杨卫平,等. 食管鳞癌患者手术前后外周血 T 细胞亚群与 NK、NKT 细胞检测的临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(6):1113 – 1115.

[8] Forestier F, Hirschi M, Rouget P, et al. Propofol and sufentanil titration with the bispectral index to provide anesthesia for coronary artery surgery [J]. Anesthesiology, 2003, 99(2): 334 – 346.

[9] Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids[J]. N Engl J Med, 1995, 332(25): 1685 – 1690.

[10] Seybold VS, Jia YP, Abrahams LG. Cyclo-oxygenase-2 contributes to central sensitization in rats with peripheral inflammation [J]. Pain, 2003, 105(1 – 2): 47 – 55.

[11] 游宏声. 瑞芬太尼复合丙泊酚静脉麻醉在无痛胃镜检查中的应用[J]. 局解手术学杂志,2008,17(2):82 – 83.

[12] 谢思明. 全麻复合硬膜外阻滞在开胸手术的应用效果分析[J]. 局解手术学杂志,2010,19(3):196 – 197.

(编辑:余汇洋)

(上接第 267 页)

和小脑出现呈剂量依赖性神经细胞变性凋亡[6]。NMDA 受体阻滞剂对成年个体也有神经毒性作用。研究发现多种 NMDA 受体阻滞剂均可导致神经元数量减少,该神经毒性可能有众多因子参与,包括干扰神经递质与 NMDA 和 GABA 受体的作用[7]。成年大鼠使用氯胺酮后,其脑切片可见到明显的病理改变[8]。有研究显示氯胺酮对老年个体具有更大神经毒性[9]。尽管机制仍不清楚,Sutton 等[10]研究认为 NMDA 拮抗剂引起细胞凋亡是通过激活 PI_3K/Akt 信号通路实现的。

我们研究发现神经元经过 10、20、30 μmol/L 氯胺酮处理 24 h 后存活率明显低于对照组,并且随着氯胺酮浓度增大神经元存活率逐渐降低,说明氯胺酮对培养的神经元有毒性作用。当分别用 20 μmol/L 氯胺酮和 30、50、70 μmol/L 的五味子酮处理神经元 24 h 后,神经元存活率明显高于 20 μmol/L 氯胺酮单独处理,五味子酮浓度越高与 20 μmol/L 氯胺酮单独处理的差异越显著,空白对照组与空白对照加五味子酮组相比较不存在显著性差异,说明五味子酮对体外培养的神经元细胞无毒害影响,且五味子酮对氯胺酮所致的神经元损伤有一定的保护作用,但是否是通过影响 PI_3K/Akt信号通路途径起作用,需进一步研究。

[参考文献]

[1] 李晓光, 高 勤, 翁 文, 等. 五味子有效部位及其药理作用研究进展[J]. 中药材,2005,28(2):156 – 159.

[2] Liu JH, Ho SC, Lai TH, et al. Protective effects of Chinese herbs on D-galactose-inducedoxidative damage[J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2003, 25(6): 447 – 452.

[3] 贾丽艳,拓西平,朱嘉琦,等. 华中五昧子酮对阿尔茨海默病样大鼠海马内 IL-1β 及 iNOS 表达的影响[J]. 第二军医大学学报,2005,26(2):161 – 163.

[4] Hetman M, Kharebava G. Survival signaling pathways activated by NMDA receptors[J]. Curr Top Med Chem, 2006, 6(8): 787 – 799.

[5] Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockage of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain[J]. Science, 1999, 283(5398): 70 – 74.

[6] Rudin M, Ben-Abraham R, Gazit V, et al. Single-dose ketamine administration induces apoptosis in neonatal mouse brain[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2005, 16(4): 231 – 243.

[7] Olney JW, Farber NB, Wozniak DF, et al. Environmental agents that have the potential to trigger massive apoptotic neurodegeneration in the developing brain[J]. Environ Health Perspect, 2000, 108(Suppl 3): 383 – 388.

[8] Jevtovic-Todorovic V, Benshoff N, Olney JW. Ketamine potentiates cerebrocortical damage induced by the common anaesthetic agent nitrous oxide in adult rats[J]. Br J Pharmacol, 2000, 130(7): 1692 – 1698.

[9] 何 焱,张 坤,陈东升,等. 不同剂量氯胺酮对其所诱发梦幻性质的影响[J]. 局解手术学杂志,2011,20(1):68 – 70.

[10] Sutton G, Chandler LJ. Activity-dependent NMDA receptor-mediated activation of protein kinase B/Akt in cortical neuronal cultures[J]. J Neurochem, 2002, 82(5): 1097 – 1105.

(编辑:兰阳军)