临床研究 文章编号:0253-3626(2011)02-0206-04

皮下自控镇痛对食管癌术后患者血清免疫球蛋白的影响

熊章荣[1],张在空[2],刘 预[3],羽 平[2],谢臣明[2],蔡华荣[2],唐延先[1]
(重庆市肿瘤研究所 1.麻醉科,2.胸外科,3.中心实验室,重庆 400030)

【摘 要】目的:评价皮下自控镇痛对食管癌术后患者免疫球蛋白的影响。方法:选取我院拟行食管癌根治手术的病人 60 例,随机分为皮下自控镇痛组(Patient controlled subcutaneous analgesia,PCSA)组,n=20、静脉自控镇痛组(Patient controlled intravenous analgesia,PCIA)组,n=20 和硬膜外自控镇痛组(Patient controlled epidural analgesia,PCEA)组,n=20。术毕以电子镇痛泵分别行皮下、静脉、硬膜外自控镇痛,行术后 6、12、18、24 h 及 48 h 的镇痛评分(Visual analogue scale,VAS);采用免疫比浊法检测麻醉前(基础值 T_1),术毕(T_2)、术后第 1 天(T_3)、术后第 2 天(T_4)、术后第 5 天(T_5)免疫球蛋白 IgA、IgG 和 IgM 的水平。结果:术前 3 组患者免疫球蛋白 IgA、IgG 和 IgM 差异无显著性 (P>0.05)。术后 3 组患者 IgA、IgM 较术前无显著性下降(P>0.05),而 IgG 术毕较术前下降(P<0.05),术后 1、2、5 d 也较术前下降(P<0.01)。组间比较:PCSA 组分别与 PCIA 组、PCEA 组相比,免疫球蛋白 IgA、IgG 和 IgM 在各对应时间点差异无显著性(P>0.05)。结论:PCSA 对食管癌术后患者血清免疫球蛋白的影响与 PCIA、PCEA 相同,对于食管癌术后镇痛,PCSA 也是一种较好的选择。

【关键词】皮下自控镇痛;食管癌;免疫球蛋白
【中国图书分类法分类号】R735.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-08-26

Effect of postoperative patient-controlled subcutaneous analgesia on serum immunoglobulin in patients with esophageal cancer

XIONG Zhang-rong, et al
(*Department of Anesthesiology, the Tumor Institute of Chongqing*)

【Abstract】*Objective*: To study the effects of postoperative patient-controlled subcutaneous analgesia on the levels of serum immunoglobulin in patients with esophageal cancer after operation. *Methods*: Sixty patients with esophageal cancer undergoing elective surgery were randomly divided into three groups: patient controlled subcutaneous analgesia group (PCSA group, n=20), patient controlled intravenous analgesia group (PCIA group, n=20), and patient controlled epidural analgesia group (PCEA group, n=20). VAS scores were evaluated at 6, 12, 18, 24 h and 48 h after operation respectively. Blood samples were collected before anesthesia (T_1), at the end of surgery(T_2) and 1 d (T_3), 2 d (T_4) and 5 d(T_5) after surgery for measurement of the levels of immunoglobulin. *Results*: There were no significantly differences of serum immunoglobulin IgA, IgG and IgM before anesthesia (T_1) in each groups. After surgery, serum IgA, IgM levels were not significantly decreased than before anesthesia(P>0.05). However, serum IgG levels were significantly decreased at the end of surgery(T2) in the three groups(P<0.05) and at 1, 2 d and 5 d after surgery in the three groups (P<0.01). There were no significant differences in serum IgA, IgG and IgM levels in PCSA and PCIA and PCEA groups at any time point after operation(P>0.05). *Conclusion*: There is similitude among PCSA and PCIA and PCEA groups on serum immunoglobulin IgA, IgG and IgM. PCSA is a good choice for patients with esophageal cancer surgery.

【Key words】patient controlled subcutaneous analgesia; esophageal cancer; immunoglobulin

手术后伤口疼痛导致机体应激反应增强,可抑制机体的免疫功能,使机体免疫功能受损[1]。良好的术后镇痛有利于保护机体的免疫功能[2]。因此,及时有效地控制术后疼痛不仅可减轻患者痛苦,还能适当减轻机体应激反应,从而达到减轻免疫抑制、减少术后感染、防止肿瘤细胞扩散的目的。

较多文献表明[1-4],静脉自控镇痛(Patient controlled intravenous analgesia,PCIA)和硬膜外自控镇痛(Patient controlled epidural analgesia,PCEA)能减轻肿瘤病人的免疫抑制,利于病人免疫功能的早期恢复。自 2000 年 8 月至今我院开展曲马多复合芬太尼皮下自控镇痛(Patient controlled subcutaneous

作者介绍:熊章荣(1971-),女,副主任医师,
研究方向:临床麻醉与疼痛治疗。
通信作者:张在空,男,副主任医师,Email:157418230@qq.com。
基金项目:重庆市卫生局科研资助课题(编号:2008-2-279)。

analgesia,PCSA)已达数千例,镇痛效果确切,且 PCSA 具有操作简单方便,可供选择给药的部位广泛,不需维持输液,翻身、活动方便,不影响病人活动等优点。但是 PCSA 在达到满意镇痛效果的同时,对术后病人免疫功能有何影响? 目前鲜见报道。术后机体免疫功能的改变是一个复杂的过程,包含由 B 细胞介导的体液免疫和 T 细胞介导的细胞免疫。本研究拟探讨 PCSA 对食管癌术后病人机体体液免疫中免疫球蛋白的影响,并分别与 PCIA 和 PCEA 比较,有何异同? 从体液免疫方面来评价 PCSA 对免疫功能的影响,旨在为 PCSA 在临床上的推广应用提供体液免疫方面的参考依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

2008 年 12 月 ~ 2009 年 9 月间,选取食管癌根治手术的病人 60 例,年龄(51 ± 12)岁,ASA Ⅰ ~ Ⅱ级,随机分为 PCSA 组、PCIA 组和 PCEA 组,每组 20 例。排除免疫疾病、糖尿病、肾脏疾病、血液疾病、肝硬化伴腹水、严重心肺疾病,排除接受激素、放疗、化疗及免疫抑制剂治疗者,排除术中出现意外情况及术后重症感染者。

1.2 麻醉方法

1.2.1 术前处理 手术前 30 min 肌肉注射鲁米那 0.1 g。病人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 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,当病人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(双腔气管导管),插管成功后静注阿曲库胺 25 mg,同时用纤支镜调整双腔导管位置并固定,接麻醉机行机械通气,设定潮气量为 8 ml/kg,呼吸频率 12 次/min,吸呼比 1:2,术中根据呼气末二氧化碳分压($PetCO_2$)调整潮气量和呼吸频率,维持 $PetCO_2$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。术中根据心率和血压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 作为静脉自控镇育(Patient controlled analgesin,PCA)负荷剂量。手术结束后,PCSA 组:选取病人胸前区皮肤,局部常规消毒,皮下置入 22G 导管留置针,固定后连接 PCA 装置(药物配方:曲马多 800 mg+ 芬太尼 0.3 mg+ 生理盐水,总量 65 ml;设定背景量 1.0 ml/h,PCA 剂量 1.0 ml/次,锁定时间 15 min);PCIA 组:术毕即刻接静脉自控镇痛泵(曲马多 500 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);PCEA 组:病人诱导前于 $T_{8,9}$ 间隙行硬膜外腔穿刺并向头端置管 4 cm,注入 2%利多卡因试验量 4 ml,确定有麻醉平面且无全脊麻征象,术毕接硬膜外自控镇痛泵(药物配方:0.125%左旋布比卡因 +0.0025% 芬太尼 + 生理盐水,总量 120 ml;设定背景量 2.0 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

观测术后各组病人镇痛情况,记录手术后 6、12、18、24、48 h 病人的视觉模拟评分(Visual analogue scale,VAS)及不良反应;分别于麻醉前(T_1)、术毕(T_2)、术后第 1 天(T_3)、术后第 2 天(T_4)、术后第 5 天(T_5)各时间点抽取外周静脉血 5 ml,置无菌干燥试管内静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液 -70℃保存,采用免疫比浊法测定血清中 IgG、IgM、IgA 水平(试剂为免疫球蛋白定量测定试剂盒,上海科华生物工程股份有限公司产品)。

1.5 统计学分析

采用 SAS9.0 软件编程进行统计学处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对比分析采用重复测量数据的方差分析,计数资料对比分析采用卡方检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较

3 组患者的一般资料除镇痛药总量外,差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表 1)。

2.2 镇痛评分

3 组病人术后 6、12、18、24、48 h 静止状态 VAS 评分均在 3 分之内。与 PCEA 组比较,PCIA 组和 PCSA 组病人术后静止状态各对应时点 VAS 评分均明显升高 ($P<0.05$),而PCIA 组和 PCSA 组各对应时点比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。(见表 2)。

表 1 3 组患者的一般资料($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	体重(kg)	手术时间 (min)	麻醉时间(min)	镇痛药总量(ml)
PCSA 组	52 ± 8	18/2	58 ± 9	142 ± 23	178 ± 35	56 ± 16
PCIA 组	50 ± 5	19/1	53 ± 5	155 ± 35	186 ± 32	112 ± 28$^{\nabla\nabla}$
PCEA 组	54 ± 9	19/1	57 ± 7	139 ± 42	172 ± 39	104 ± 32$^{\nabla\nabla}$
$F(P)$	0.92(0.402 1)	0.665 8	1.02(0.362 9)	2.07(0.129 7)	2.24(0.112 6)	9.17(0.000 2)

注:PCIA 、PCEA 分别与 PCSA 组比较,$^{\nabla\nabla}P<0.01$

2.3 不良反应

3 组病人无 1 例出现呼吸抑制、过度镇静;3 组故障发生率分别为:PCIA 组为 3/20(15%)、PCEA 组为 4/20(20.0%)、PCSA 组为 1/20(5.0%),虽然 PCIA 组与 PCEA 组的故障发生率较 PCSA 组明显增加,但无统计学差异(0.341 6,0.605 0,$P>0.05$)。

2.4 免疫球蛋白的变化

术前 3 组患者免疫球蛋白 IgA、IgG 和 IgM 差异无显著性($P>0.05$)。术后 3 组免疫球蛋白 IgA 和 IgM 在术毕、术后 1、2、5 d 较术前稍下降,但差别无统计学意义($P>0.05$),而 IgG 术毕较术前下降($P<0.05$),术后 1、2、5 d 也较术前下降($P<0.01$)。在术后 5 d,3 组的免疫球蛋白 IgG 还未恢复到术前水平。组间比较:PCSA 组分别与 PCIA 组、PCEA 组相比,免疫球蛋白 IgA、IgG 和 IgM 在各对应时间点差异无显著性($P>0.05$)。(见表 3)。

表 2 3 组病人术后 VAS 评分的比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

状态	组别	术后 6 h	术后 12 h	术后 18 h	术后 24 h	术后 48 h	$F(P)$
静止状态	PCSA 组	2.03 ± 0.96▽	2.01 ± 0.92▽	1.92 ± 0.95▽	1.89 ± 0.89▽	1.82 ± 0.78▽	316.11 (<0.000 1)
	PCIA 组	1.98 ± 0.97▽	1.91 ± 0.86▽	1.87 ± 0.79▽	1.81 ± 0.72▽	1.75 ± 0.67▽	
	PCEA 组	1.23 ± 0.68	1.12 ± 0.59	1.05 ± 0.53	1.01 ± 0.47	0.98 ± 0.42	
	$F(P)$			7.78(0.001)			392.49(<0.000 1)
运动状态(咳嗽时)	PCSA 组	3.45 ± 0.92	3.41 ± 0.96	3.35 ± 0.86	3.23 ± 0.83	3.05 ± 0.72	798.09(<0.000 1)
	PCIA 组	3.38 ± 0.99	3.32 ± 0.83	3.25 ± 0.75	3.19 ± 0.73	3.01 ± 0.63	
	PCEA 组	3.15 ± 0.73	3.11 ± 0.69	3.09 ± 0.52	3.05 ± 0.51	3.01 ± 0.42	
	$F(P)$			0.44(0.649 3)			192.66(<0.000 1)

注:PCSA、PCIA 分别与 PCEA 组比较,▽$P<0.05$

表 3 3 组患者免疫球蛋白的变化($n=20, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	$F(P)$
IgG	PCSA	11.26 ± 2.02	9.95 ± 2.01▽	9.37 ± 2.24▽▽	8.44 ± 1.36▽▽	8.69 ± 1.71▽▽	12.24 (<0.000 1)
	PCIA	11.61 ± 2.12	9.72 ± 2.00▽	9.27 ± 1.23▽▽	7.90 ± 2.34▽▽	8.85 ± 1.59▽▽	
	PCEA	10.68 ± 1.26	8.28 ± 1.35▽	7.99 ± 1.42▽▽	7.42 ± 1.03▽▽	7.49 ± 1.71▽▽	
	$F(P)$			9.94 (<0.000 1)			0.36 (0.938 9)
IgA	PCSA	2.05 ± 0.79	1.88 ± 0.91	1.78 ± 0.66	1.73 ± 0.66	1.86 ± 0.75	1.42(0.229 4)
	PCIA	1.96 ± 1.01	1.65 ± 0.87	1.52 ± 0.59	1.59 ± 0.79	1.72 ± 0.86	
	PCEA	1.69 ± 0.39	1.44 ± 0.29	1.44 ± 0.28	1.47 ± 0.32	1.58 ± 0.37	
	$F(P)$			4.85(0.009 2)			0.09(0.999 4)
IgM	PCSA	2.02 ± 0.58	1.83 ± 0.52	1.77 ± 0.51	1.70 ± 0.45	1.82 ± 0.46	0.73(0.574 1)
	PCIA	1.93 ± 0.41	1.70 ± 0.40	1.64 ± 0.43	1.55 ± 0.73	1.69 ± 0.40	
	PCEA	1.70 ± 0.21	1.51 ± 0.20	1.56 ± 0.33	1.50 ± 0.32	1.58 ± 0.24	
	$F(P)$			2.67(0.073 1)			0.98(0.451 5)

注:与麻醉前 T_1 比较,▽$P<0.05$,▽▽$P<0.01$

3 讨 论

免疫球蛋白是免疫系统行使免疫防御、免疫监视和免疫自稳的重要免疫分子,在体液免疫中起主要作用。手术后有效地减轻患者的伤口疼痛,可缓解机体的应激反应及对免疫功能的抑制,保持机体血清免疫球蛋白的稳定,为维护机体的免疫功能起到积极的作用。目前已发现的免疫球蛋白有 5 种:IgG、IgM、IgA、IgD、IgE。IgG 是再次体液免疫应答产生的主要免疫球蛋白,在血清中含量高,分布广,约占血清总免疫球蛋白的 75%,其在自然被动免疫中起重要作用,是初级免疫应答中最持久、最重要的抗体。IgM 是免疫球蛋白中分子量最大的,主要分布在血液中,抗全身感染的作用较强。IgA 分为血清型 IgA 和分泌型 IgA,血清型 IgA 占血清总免疫球蛋白的 10%左右,可介导调理吞噬作用。IgD 在血清中含量很少,且不稳定,IgE 含量更微。故本研究中只测量 IgG、IgM、IgA 3 种免疫球蛋白。

本研究结果表明,3 组病人术后 1、2、5 d 血清免疫球蛋白 IgA, IgM 浓度与术前相比无明显下降($P>0.05$),提示 PCSA、PCIA、PCEA 可抑制术后血清免疫球蛋白 IgA, IgM 浓度的下降。许立国等[5]对子宫全切除术患者术后采用 PCEA 镇痛与间断肌注哌替啶镇痛对照,测定患者术后 4、8、12、16、20、24 h 各时间段 IgA、IgG、IgM 的水平,结果对照组与正常值比较,血清中 3 种免疫球蛋白呈明显升高趋势($P<0.05$),

即免疫功能呈亢进状态，对照组与 PCEA 组同时间段比较，3 种免疫球蛋白亦呈明显升高趋势($P<0.05$)，得出 PCEA 术后镇痛对于稳定患者免疫功能有重要作用。董有静等[6]对剖宫产术后妊娠期高血压病人采用 PCEA 镇痛与对照组、单次硬膜外吗啡镇痛组比较，观察术后 1、4、7 d 血清免疫球蛋白的变化，得出，PCEA 可增强剖宫产术后妊娠期高血压病人的免疫功能，支持本研究结果的 PCEA 镇痛可维持体内免疫球蛋白 IgA，IgM 的稳定，而 PCSA、PCIA 术后 1，2，5 d 血清免疫球蛋白 IgA，IgM 浓度的变化与 PCEA 相似，与术前相比无明显下降($P>0.05$)，可推测 PCSA、PCIA 镇痛也可在一定程度上维持体内免疫球蛋白的稳定，减轻免疫功能的抑制。

同时本研究结果显示，3 组病人术毕血清免疫球蛋白 IgG 浓度降低($P<0.05$)，这表明血清免疫球蛋白 IgG 浓度可因手术创伤刺激、麻醉因素而降低。术后 1、2、5 d 较术前显著下降($P<0.01$)，在术后 5 d，3 组的免疫球蛋白 IgG 还未恢复到术前水平，表明 PCSA、PCIA、PCEA 镇痛并不能完全阻止免疫球蛋白 IgG 的下降，从侧面反应术后镇痛不能完全减轻免疫功能的抑制。吴世明等[7]报道 PCEA 在抑制患者术后应激方面优于 PCIA。Beilin 等[8]也观察到，PCEA 组的免疫恢复比 PCIA 组早。本研究中 PCEA 组病人术后静止状态各时点 VAS 评分低于 PCIA 组和 PCSA 组($P<0.05$)，但 3 组血清免疫球蛋白 IgG，IgA，IgM 水平差异组间不显著($P>0.05$)，表明 PCSA、PCIA 与 PCEA 这 3 种镇痛方式对血清免疫球蛋白 IgG，IgA，IgM 水平的影响无明显不同。与上述的报道不一致，我们推测，可能是本研究中 PCSA 与 PCIA 组的主要镇痛药为曲马多，文献表明曲马多对免疫功能有促进作用[3,9,10]。另一个原因考虑是：PCEA 对于能否抑制胸部及上腹部手术的应激反应一直存在争议。有研究提示上腹部和胸部手术后硬膜外镇痛降低应激反应的作用并不肯定。一般认为，硬膜外阻滞可以有效减轻脐以下部位手术引起的应激反应，但对于能否抑制胸部及上腹部手术的应激反应存在争议。Yokoyama 等[11]发现，硬膜外镇痛未能改变食管切除术病人手术创伤引起的炎性细胞因子和 C 反应蛋白的增多，表明广泛硬膜外镇痛不能抑制组织损伤引起的炎症应激反应。

综上所述，PCSA 对于食管癌病人血清免疫球蛋白 IgG，IgA，IgM 的影响与 PCIA、PCEA 相同，对于食管癌病人术后镇痛，PCSA 也是一种较好的选择。

参 考 文 献

[1] 陈惠裕，朱俊杰，钱燕宁，等.比较吗啡和氯诺昔康术后镇痛对机体免疫功能的影响[J].临床麻醉学杂志，2003，19(9)：539-541.

[2] 王 太，张小平.上腹部手术后病人自控镇痛对血浆补体 c3、c4 水平的影响[J].中华麻醉杂志，2006，26(6)：574.

[3] 张 行，王建荔.术后镇痛对机体免疫功能的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志，2008，29(2)：2149-2152.

[4] Dermitzaki E，Staikou C，Petropoulos G，et al.A randomized studyof maternal sernm cytokine levels following cesarean section undergeneral or neuraxial anesthesia[J].Int J Obstet Anesth，2009，18 (1)：33-37.

[5] 许立国，赵 琳.术后疼痛与镇痛对病人免疫功能的影响[J].实用疼痛学杂志，2005，1(4)：228-230.

[6] 董有静，刘杰男，崔健君.病人自控硬膜外镇痛对剖宫产术后妊娠期高血压病人免疫球蛋白的影响[J].中华麻醉学杂志，2006，26(8)：681-683.

[7] 吴世民，张成伟.自控硬膜外与静脉及皮下镇痛对子宫切除术后应激反应的影响[J].医药导报，2008，27(9)：1049-1051.

[8] Beilin B，Shavit Y，Trabekin E，et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery[J].Anesth Analg，2003，97 (3)：822-827.

[9] 高 峰，刘志恒，田玉科.吗啡、芬太尼、曲马多术后镇痛对病人白细胞介素 -2 的影响[J].中华麻醉学杂志，2004，24(3)：176-179.

[10] Liu Z，Gao F，TiarI Y.Effects of morphine，fentanyl and tramadol on human immune response[J].Huazhong Univ Sci Teehnolog Medsci，2006，26 (4)：478-481.

[11] 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.

（责任编辑：关蕴良）

欢迎投稿，欢迎订阅

《重庆医科大学学报》

邮发代号 78-132