

比较羟考酮和舒芬太尼对腹腔镜下宫颈癌根治术患者免疫功能的影响

朱国松 韩雪 张加强

【摘要】 目的 比较羟考酮和舒芬太尼麻醉诱导对腹腔镜下宫颈癌根治术患者免疫功能影响的差异。**方法** 将全身麻醉下行腹腔镜下宫颈癌根治术的 60 例患者随机分为羟考酮组（30 例）和舒芬太尼组（30 例）。羟考酮组应用羟考酮行麻醉诱导，舒芬太尼组应用舒芬太尼行麻醉诱导。分别于麻醉诱导前 30 min（T0）、手术结束时（T1）、术后 24 h（T2）、术后 48 h（T3）和术后 72 h（T4）收集 2 组患者的血液标本。应用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞（CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞、CD8⁺ 细胞）、自然杀伤细胞（NK）和 B 淋巴细胞水平，计算 CD4⁺/CD8⁺，比较 2 组不同时间点上述指标的差异。**结果** 与 T0 比较，T1 时 2 组的 CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 均下降（*P* 均 < 0.001）。与羟考酮组比较，T2 时舒芬太尼组的 CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞更少，CD4⁺/CD8⁺ 更小，且 B 淋巴细胞也更少（*P* 均 < 0.001），直到 T4 时，淋巴细胞才逐步恢复至麻醉前水平。**结论** 羟考酮麻醉诱导对腹腔镜下宫颈癌根治术患者免疫功能的抑制程度较舒芬太尼轻。

【关键词】 羟考酮；舒芬太尼；麻醉诱导；免疫；宫颈癌；腹腔镜下宫颈癌根治术

Comparison of effect between oxycodone and sufentanil on immune function in patients after laparoscopic radical hysterectomy Zhu Guosong, Han Xue, Zhang Jiaqiang. Department of Anesthesiology, Henan People's Hospital, Zhengzhou 450003, China
Corresponding author, Zhang Jiaqiang, E-mail: hnmzxh@163.com

【Abstract】 Objective To compare the effect between oxycodone and sufentanil upon immune function in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy. **Methods** Sixty patients who underwent laparoscopic radical hysterectomy under general anesthesia were randomly divided into the oxycodone (*n* = 30) and sufentanil groups (*n* = 30). In the oxycodone group, oxycodone was used for induction of anesthesia, and sufentanil was applied in the sufentanil group. The blood samples were collected at 30 min (T0) before and immediately after surgery (T1), 24 h (T2), 48 h (T3) and 72 h (T4) following surgery, respectively. Flow cytometry was performed to quantitatively measure the levels of T lymphocytes (CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ cells), natural killer cells (NK) and B lymphocytes. The CD4⁺/CD8⁺ ratio was calculated. All the parameters at different time points were statistically compared between two groups. **Results** Compared with the levels at T0, the quantity of CD3⁺, CD4⁺ and the CD4⁺/CD8⁺ ratio were significantly lower at T1 in both groups (all *P* < 0.001). Compared with the oxycodone group, the quantity of CD3⁺, CD4⁺ cells, B lymphocytes and the CD4⁺/CD8⁺ ratio at T2 were considerably lower in the sufentanil group (all *P* < 0.001). At T4, the quantity of lymphocytes began to restore to the levels before induction of anesthesia. **Conclusion** Compared with sufentanil, induction of anesthesia using oxycodone exerts less inhibitory effect upon the immune function in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy.

【Key words】 Oxycodone; Sufentanil; Induction of anesthesia; Immunity; Cervical cancer; Laparoscopic radical hysterectomy

宫颈癌是女性常见生殖系统恶性肿瘤，宫颈癌的发病率呈上升趋势^[1]。宫颈癌根治术是目前治疗早期宫颈癌的主要方法。肿瘤患者免疫功能减弱，麻醉和手术刺激会明显抑制机体的免疫功能，

免疫功能的下降会提高术中游离肿瘤细胞的存活率，加速肿瘤细胞的生长和转移，还会引发术后感染或脓毒血症，因此，保护宫颈癌患者的免疫功能非常重要^[2-3]。相对于开腹手术，腹腔镜下宫颈癌根治术不仅有术中出血少、住院时间短和活动恢复早的优势，而且对淋巴细胞的数量和功能具有一定保护作用，因此，腹腔镜下宫颈癌根治术的应用越来越广泛^[4-5]。为了配合手术的积极开展，更好地保护宫颈癌患者的免疫功能，笔者探讨了采用不同麻醉药物行麻醉诱导对宫颈癌手术患者免疫功能的影响，为宫颈癌患者选择更加合适的麻醉药物提供参考依据。

表 1 羟考酮组及舒芬太尼组一般资料比较			
项 目	羟考酮组（30 例）	舒芬太尼组（30 例）	<i>P</i> 值
年龄（岁）	35.36 ± 8.79	38.02 ± 10.36	0.288
体质量（kg）	56.89 ± 7.32	53.64 ± 8.25	0.112
美国麻醉医师学会（ASA）分级Ⅰ/Ⅱ级	10/20	12/18	0.592
FIGO 分期〔例（%）〕			0.940
Ⅰa2	12（40.00）	11（36.67）	
Ⅰb1	4（13.33）	6（20.00）	
Ⅰb2	5（16.67）	5（16.67）	
Ⅱa1	4（13.33）	2（6.67）	
Ⅱa2	3（10.00）	4（13.33）	
Ⅱb	2（6.67）	2（6.67）	
病理分型〔例（%）〕			0.317
鳞状细胞癌	26（86.67）	23（76.67）	
腺癌	4（13.33）	7（23.33）	

二、麻醉方法

2 组术前均禁饮禁食 8 h，入手术室后行常规心电图、呼吸、血压和血氧饱和度监测。羟考酮组静脉注射咪达唑仑 0.1 mg/kg、羟考酮 0.25 mg/kg、罗库溴胺 0.6 mg/kg 和依托咪酯 0.3 mg/kg 行麻醉诱导，气管插管后经微量泵泵入瑞芬太尼 0.1 ~ 0.2 μg/（kg·min）、顺阿曲库铵 0.2 μg/（kg·min）行麻醉维持，并复合微量泵持续泵入异丙酚，调整异泊酚浓度维持脑电双频指数（BIS）在 50 ~ 60 之间。舒芬太尼组静脉注射咪达唑仑 0.1 mg/kg、舒芬太尼 0.6 μg/kg、罗库溴胺 0.6 mg/kg 和依托咪酯 0.3 mg/kg 行麻醉诱导和气管插管，术中麻醉维持与羟考酮组相同。腹腔镜下宫颈癌根治术对患者创伤较大，手术时间较长，故 2 组术中均输入一定的液体以维持循环稳定。术中输入晶体液和胶体液的比值为 2 ~ 3:1，晶体液以乳酸钠林格液为主，

对象与方法

一、研究对象

河南省人民医院 2015 年 12 月至 2016 年 12 月于全身麻醉下行腹腔镜下宫颈癌根治术患者 60 例为研究对象。所有患者术前均无肝、肾、心、肺等重要器官功能的异常，无接受放射治疗或化学治疗史。用随机数字表法将患者分为羟考酮组及舒芬太尼组各 30 例，2 组一般资料比较差异均无统计学意义（*P* 均 > 0.05），见表 1。本研究经河南省人民医院伦理委员会批准，所有研究对象均签署了知情同意书。

胶体液以羟乙基淀粉为主。所有术中麻醉操作均由同一组麻醉医师进行。

三、标本的采集与检测

分别在麻醉诱导前 30 min（T0）、手术结束时（T1）、术后 24 h（T2）、术后 48 h（T3）和术后 72 h（T4）采集患者外周血 2 ml，将其收集到真空抗凝试管（乙二胺四乙酸管）中混匀，迅速送到血液实验室。用 EPICS2 Elite 流式细胞仪（美国产）检测 T 淋巴细胞（CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞、CD8⁺ 细胞、CD4⁺/CD8⁺）、自然杀伤细胞（NK）、B 淋巴细胞的水平。

四、统计学处理

采用 SPSS 13.0 处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 *t* 检验，组内治疗前、后的比较采用配对 *t* 检验；计数

资料以百分比表示，采用 χ^2 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、羟考酮组及舒芬太尼组手术一般情况比较
2 组术中均无严重的器官和组织损伤，无大出血，无输入任何血制品。2 组的失血量、晶体输入量、胶体输入量、尿量和术中并发症等比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)，见表 2。

二、羟考酮组及舒芬太尼组不同时间点淋巴细胞的比较

T0 时，2 组淋巴细胞的数量和 CD4⁺/CD8⁺ 差
表 2 羟考酮组及舒芬太尼组手术一般情况比较

项 目	羟考酮组 (30 例)	舒芬太尼组 (30 例)	<i>P</i> 值
手术时间 (min)	278.19 ± 29.34	259.63 ± 32.05	0.022
失血量 (ml)	426.82 ± 85.73	451.27 ± 101.38	0.317
晶体输入量 (ml)	1624.25 ± 218.56	1701 ± 234.12	0.195
胶体输入量 (ml)	689.27 ± 123.72	715.83 ± 99.84	0.364
尿量 (ml)	701.45 ± 193.47	683.26 ± 217.56	0.733
术中并发症 [例 (%)]	2 (6.67)	4 (13.33)	0.389

表 3 羟考酮组及舒芬太尼组不同时间点淋巴细胞计数 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	T0	T1	T2	T3	T4
CD3 ⁺ 细胞 (10 ³ /μl)					
羟考酮组	1.76 ± 0.32	1.34 ± 0.21 ^a	1.05 ± 0.15 ^a	1.24 ± 0.26 ^a	1.85 ± 0.37
舒芬太尼组	1.82 ± 0.45	1.02 ± 0.31 ^{ab}	0.67 ± 0.23 ^{ab}	1.31 ± 0.25 ^a	1.79 ± 0.28
CD4 ⁺ 细胞 (10 ³ /μl)					
羟考酮组	1.18 ± 0.27	0.81 ± 0.12 ^a	0.86 ± 0.33 ^a	1.09 ± 0.21	1.01 ± 0.22
舒芬太尼组	1.12 ± 0.31	0.59 ± 0.16 ^{ab}	0.54 ± 0.24 ^{ab}	0.87 ± 0.15 ^{ab}	0.81 ± 0.14 ^a
CD8 ⁺ 细胞 (10 ³ /μl)					
羟考酮组	0.64 ± 0.28	0.71 ± 0.16	0.38 ± 0.11 ^a	0.69 ± 0.17	0.71 ± 0.31
舒芬太尼组	0.72 ± 0.17	0.81 ± 0.09	0.43 ± 0.14 ^a	0.62 ± 0.25	0.68 ± 0.27
CD4 ⁺ /CD8 ⁺					
羟考酮组	1.70 ± 0.55	1.15 ± 0.26 ^a	1.32 ± 0.27 ^a	1.36 ± 0.41 ^a	1.55 ± 0.25
舒芬太尼组	1.61 ± 0.47	0.65 ± 0.37 ^{ab}	0.83 ± 0.29 ^{ab}	1.05 ± 0.33 ^{ab}	1.36 ± 0.34 ^a
NK (10 ³ /μl)					
羟考酮组	0.59 ± 0.12	0.51 ± 0.27	0.31 ± 0.25 ^a	0.47 ± 0.21	0.59 ± 0.24
舒芬太尼组	0.63 ± 0.25	0.65 ± 0.19	0.36 ± 0.15 ^a	0.56 ± 0.30	0.69 ± 0.32
B 淋巴细胞 (10 ³ /μl)					
羟考酮组	0.42 ± 0.07	0.21 ± 0.07 ^a	0.20 ± 0.08 ^a	0.36 ± 0.14	0.51 ± 0.18
舒芬太尼组	0.47 ± 0.15	0.19 ± 0.04 ^a	0.05 ± 0.02 ^{ab}	0.25 ± 0.16 ^a	0.50 ± 0.16

异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。与 T0 比较，T1 时 2 组的 CD3⁺ 细胞 (羟考酮组 $t = 6.010$ 、 $P < 0.001$ ，舒芬太尼组 $t = 8.019$ ， $P < 0.001$)、CD4⁺ 细胞 (羟考酮组 $t = 6.859$ 、 $P < 0.001$ ，舒芬太尼组 $t = 8.312$ 、 $P < 0.001$)、CD4⁺/CD8⁺ (羟考酮组 $t = 4.952$ 、 $P < 0.001$ ，舒芬太尼组 $t = 8.790$ ， $P < 0.001$) 均下降。与羟考酮组比较，T2 时舒芬太尼组的 CD3⁺ 细胞 ($t = 7.580$ ， $P < 0.001$)、CD4⁺ 细胞 ($t = 4.295$ ， $P < 0.001$) 更少，CD4⁺/CD8⁺ ($t = 6.773$ ， $P < 0.001$) 更小，且 B 淋巴细胞 ($t = 9.963$ ， $P < 0.001$) 也更少，直到 T4 时，淋巴细胞才逐步恢复至麻醉前水平，见表 3。

注：与 T0 比较，^a $P < 0.05$ ；与羟考酮组比较，^b $P < 0.05$

三、羟考酮组及舒芬太尼组术后情况比较

2 组的尿路感染、阴道感染、发热住院时间和尿管留置时间比较差异均无统计学意义 (P 均 $>$

表 4 羟考酮组及舒芬太尼组术后情况比较

项 目	羟考酮组 (30 例)	舒芬太尼组 (30 例)	P 值
住院时间 (d)	7. 98 \pm 1. 05	8. 13 \pm 1. 25	0. 617
尿管留置时间 (d)	3. 86 \pm 1. 16	4. 02 \pm 1. 30	0. 617
肠梗阻 [例 (%)]	0	0	-
深静脉血栓 [例 (%)]	0	0	-
伤口感染 [例 (%)]	0	0	-
尿路感染 [例 (%)]	1 (3. 33)	2 (6. 67)	0. 554
肺部感染 [例 (%)]	0	0	-
阴道感染 [例 (%)]	1 (3. 33)	3 (10. 00)	0. 301
发热 [例 (%)]	1 (3. 33)	5 (16. 67)	0. 085

讨 论

人体的免疫功能主要包括特异性免疫及非特异性免疫，发挥特异性免疫作用的主要是具有免疫活性的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。在机体抗肿瘤免疫中，细胞免疫占主要地位^[6]。CD3⁺ 细胞代表着细胞免疫总体水平，CD3⁺ 细胞减少说明机体的免疫功能受抑制。CD4⁺ 细胞是辅助 T 淋巴细胞，其作用是辅助其他免疫细胞参与免疫应答反应。CD4⁺/CD8⁺ 是反映机体免疫平衡状况的敏感指标，该比值降低或者倒置是细胞免疫功能受抑制的表现。NK 对病毒感染及阻止肿瘤形成、生长、播散和转移也起着非常关键的防御作用^[7-9]。

恶性肿瘤患者术前存在免疫抑制现象和自身免疫监视能力下降，全身麻醉、手术创伤和术后疼痛可使其免疫功能进一步下降^[10]。阿片类药物是全身麻醉中不可缺少的药物，在本研究中，笔者比较了 2 种阿片类药物——舒芬太尼和羟考酮对腹腔镜下宫颈癌根治术患者免疫功能的影响，结果表明，与 T0 时比较，T1 时 2 组的 CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 均下降，提示全身麻醉和手术创伤会使患者免疫功能下降，这与易斌等^[10]的研究结果相似。可能的原因是，阿片受体不但存在于中枢神经系统，亦大量分布于免疫细胞，包括淋巴细胞、NK 及巨噬细胞等，阿片类药物一方面作用于免疫细胞表面的 μ 受体，直接抑制免疫系统，另一方面可通过中枢神经系统的 μ 受体激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统及交感神经-肾上腺髓质系

统，诱发糖皮质激素和儿茶酚胺释放，从而抑制细胞免疫功能。亦有研究者发现，阿片类药物通过诱导淋巴细胞凋亡而抑制免疫功能^[11]。

本研究结果还显示，与羟考酮组比较，T2 时舒芬太尼组患者的 CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 更少 (小)，B 淋巴细胞也更少，这提示在行腹腔镜下宫颈癌根治术时，应用羟考酮行麻醉诱导对患者免疫功能的抑制作用更轻，其中可能原因是，舒芬太尼和羟考酮虽同属于阿片类药物，但羟考酮不仅可以激动 μ 受体，还可以激动 κ 受体，其通过激动 κ 受体能更好地抑制内脏性疼痛从而减弱术后疼痛的程度，降低机体术后应激反应，保护机体免疫功能^[12]。

综上所述，舒芬太尼和羟考酮行麻醉诱导均可抑制腹腔镜下宫颈癌根治术患者免疫功能，但是羟考酮的抑制作用较轻。

参 考 文 献

[1] 李小毛, 黄珊瑜, 杨越波, 叶青剑, 叶慧娟. 中晚期宫颈癌的临床特点与筛查策略分析. 新医学, 2016, 47 (8): 540-543.

[2] 孙慧珍, 崔虹, 王智玉, 孙晓燕, 李慧娟. 不同麻醉方法对胃癌患者围术期 T 淋巴细胞亚群的影响. 中华麻醉学杂志, 2001, 21 (4): 220-222.

[3] Tavaré AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. Int J Cancer, 2012, 130 (6): 1237-1250.

[4] Decker D, Lindemann C, Springer W, Low A, Hirner A, von Ruecker A. Endoscopic vs conventional hernia repair from an immunologic point of view. Surg Endosc, 1999, 13 (4): 335-

- 339.
- [5] Ishikawa M, Nishioka M, Hanaki N, Miyauchi T, Kashiwagi Y, Ioki H, Kagawa A, Nakamura Y. Perioperative immune responses in cancer patients undergoing digestive surgeries. *World J Surg Oncol*, 2009, 7: 7.
- [6] 向梅, 许国琴, 莫怀忠, 陆一鸣, 陈伟. 不同麻醉方法对宫颈癌根治术患者围术期免疫功能的影响. *实用医学杂志*, 2015, 31 (11): 1889-1890.
- [7] 郭效东, 王本瀚, 陆卫风, 张长远, 熊家锐, 张广林, 李经纶, 唐斌, 吴艳芝. 术中唤醒麻醉技术下脑功能区肿瘤继发癫痫切除的临床研究. *中华神经医学杂志*, 2013, 12 (7): 675-679.
- [8] 聂颖, 李韧韧, 冯毅刚, 张良, 杨明明, 谢凡, 张少填. 不同麻醉方法在听神经瘤切除术时面神经监测中的应用比较. *中华神经医学志*, 2013, 12 (7): 680-684.
- [9] 黎建军, 陈诗萍, 古模发, 杨炜敏, 李永强, 王其京, 何佳, 潘科, 赵靖靖, 夏建川. NK 细胞对不同的人肝癌细胞株的杀伤作用. *中国病理生理杂志*, 2012, 28 (4): 638-642.
- [10] 易斌, 陶国才, 阮志华, 张铭. 乳腺癌根治术患者术后不同镇痛方式对 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞活性的影响. *中华麻醉学杂志*, 2005, 25 (3): 213-214.
- [11] Delogu G, Moretti S, Antonucci A, Marandola M, Tellan G, Sale P, Carnevali R, Famularo G. Apoptogenic effect of fentanyl on freshly isolated peripheral blood lymphocytes. *J Trauma*, 2004, 57 (1): 75-81.
- [12] 杨毅, 王志红, 喻红彪. 右美托咪定联合羟考酮对胃癌根治术患者免疫功能的影响. *中华普通外科学文献 (电子版)*, 2016, 10 (6): 410-412, 434.

(收稿日期: 2017-03-18)

(本文编辑: 洪悦民)

