

麻醉及手术对糖尿病合并肿瘤患者肺泡灌洗液 T 细胞亚群的临床研究*

陈露文, 谭立清(广西壮族自治区人民医院内分泌代谢干部病区, 南宁 530021)

【摘要】 目的 探讨麻醉及手术对糖尿病合并肿瘤患者的肺泡灌洗液中 T 细胞亚群的影响, 以了解肺局部免疫功能的变化。**方法** 2012 年 7 月至 2013 年 12 月该院根据美国麻醉师协会(ASA) I ~ II 级的肝癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌以及妇科恶性肿瘤合并糖尿病患者 30 例。分别于气管插管后、麻醉后 2 h、手术结束患者清醒拔除气管导管前获取肺泡灌洗液标本, 应用流式细胞仪进行 T 细胞亚群检测(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比值)。**结果** 患者麻醉后的 T 细胞亚群较麻醉前数值降低, 术后较术前也有所降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而 CD4/CD8 比值在此期间一直处于降低趋势。**结论** 肿瘤患者在术后更容易发生肺部感染, 甚至发生肿瘤转移。

【关键词】 麻醉; 手术; 糖尿病; 肿瘤; T 细胞亚群

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.11.008 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)11-1516-02

The impact of anesthesia and operation on T cell subsets in alveolar lavage fluid in patients with tumor combined with diabetes mellitus* CHEN Lu-wen, TAN Li-qing (Department of Endocrine Metabolism Ward Cadres, Guangxi Zhuang Autonomous Region people's Hospital, Nanning, Guangxi 530021, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of anesthesia and surgery for the T cell subsets in the bronchoalveolar lavage fluid of diabetic patients with tumors, in order to understand the local immune function changes in the lungs. **Methods** 30 patients were selected who had diabetes and liver cancer or stomach cancer or colon cancer or breast cancer or gynecologic malignancies of grade ASA I - II and treated in our hospital from July 2012 to December 2013. The bronchoalveolar lavage fluid samples were geted after intubation and anesthesia before and after the surgery and the patient awake with the endotracheal tube pulling up respectively. The T cell subsets were tested by the flow cytometry and the test indexes included CD3, CD4, CD8, CD4/CD8. **Results** The T cell subsets after anesthesia of the patients was lower than before the anesthesia. And after the surgery, it was also lower than before the surgery. CD4/CD8 had been in a downward trend during this period. **Conclusion** Anesthesia and surgical factors can inhibit the local cellular immune function of lung of the patients with cancer. It may be a very important reason for the patients who are more prone to get lung infections or even tumor metastasis after the surgery.

【Key words】 anesthesia; surgery; diabetes; tumor; T cell subsets

免疫系统包括细胞免疫和体液免疫。细胞免疫又称为 T 淋巴细胞免疫, 是机体自身免疫的重要组成部分。Burnet 提出的著名理论“免疫监视”认为免疫系统可以通过细胞免疫机制来识别清除在机体内发生癌变的异常细胞。同时, 大量研究表明细胞免疫在机体抗肿瘤免疫反应中占据主导地位, T 淋巴细胞介导的免疫应答在细胞免疫反应中起关键性作用^[1]。有学者研究显示, 麻醉、手术创伤等因素均可以抑制肿瘤患者的自身免疫功能, 尤为明显的是患者自身的细胞免疫功能^[2]。现对不同时时间点的肺泡灌洗液中 T 淋巴细胞亚群变化的分析, 了解麻醉及手术对肺部局部细胞免疫功能的影响, 从而为临床预防肿瘤患者术后肺部感染与肺部肿瘤转移提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 7 月至 2013 年 12 月该院根据美国麻醉师协会(ASA) I ~ II 级的肝癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌以及妇科恶性肿瘤患者 30 例, 并且均确诊合并糖尿病及肺损伤, 符合 2010 年版中国 2 型糖尿病防治指南中关于 2 型糖尿病的诊

断, 糖化血红蛋白(HbA1c)大于 9%, 空腹血糖(FBG)大于 10%。其中男 13 例, 女 17 例, 年龄 32~71 岁, 平均年龄 57 岁, 体质量 46~71 kg, 平均体质量 61 kg。肝癌患者 7 例, 胃癌患者 5 例, 结肠癌患者 8 例, 乳腺癌患者 6 例, 宫颈癌患者 3 例, 卵巢癌患者 1 例。

1.2 观察指标 T 淋巴细胞亚群中 CD4 细胞群一般为辅助性 T 细胞诱导细胞、抑制性淋巴细胞诱导细胞, CD8 细胞群包括细胞毒性 T 细胞、抑制性 T 细胞, CD3 则代表外周血所有成熟的 T 细胞, 是细胞免疫总体水平的标志, 而 CD4/CD8 是反映机体免疫功能紊乱较为敏感的指标。

1.3 检测方法 常规行静脉复合麻醉, 气管插管后采用机械通气。全麻诱导时分别静注芬太尼 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 硫贖妥钠 5 mg/kg + 琥珀胆碱 2 mg/kg , 给予面罩吸纯氧, 气管内插管进行机械通气; 首次静脉注射维库溴铵 0.1 mg/kg , 并追加维库溴铵、芬太尼、异氟醚、异丙酚至术毕。分别于气管插管后、麻醉后、手术结束患者清醒时采用电子支气管镜经气管导管进入肺底部, 常规检查气道, 对左右两肺行支气管肺泡灌洗。灌洗方式:

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅课题(Z2012293)。

作者简介: 陈露文, 女, 研究生, 副主任医师, 主要从事内分泌代谢研究。

喷雾表麻鼻腔、咽喉部,经鼻、口入纤维支气管镜到洗肺段,灌入生理盐水 20~50 毫升/次(250~500 mL),每次灌洗 1 个肺叶,5 个肺叶洗完为 1 个疗程,回收量约 40 mL 的灌洗液,30 min 内送检。应用流式细胞仪分别检测 3 次肺泡灌洗液中的 T 淋巴细胞亚群的变化。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,使用 *q* 检验,计量资料应用 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同时间肺泡灌洗液 T 淋巴细胞亚群结果比较 CD3、CD4、CD8 在麻醉后较麻醉前均降低;手术后 CD3、CD4、CD8 较术前也有所降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CD4/CD8 比值在麻醉后较麻醉前、手术后较手术前均有明显下降差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同时间肺泡灌洗液 T 淋巴细胞亚群结果比较($\bar{x} \pm s$)

检测时间	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
气管插管后	66.43±8.90	35.90±8.60	30.61±9.67	1.30±0.53
麻醉后 2 h	64.37±9.12	33.63±7.63	28.33±9.07	1.21±0.49
手术结束	59.10±10.20	30.53±8.34	27.78±9.07	1.09±0.50

2.2 不同时间平均动脉压(MAP)和心率(HR)结果比较 静脉复合麻醉后,患者 MAP 和 HR 在各阶段均有较大变化,比较麻醉及手术前、手术开始、肿瘤切除时均下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同时间段 MAP 和 HR 结果比较($\bar{x} \pm s$)

监测时间	MAP(mm Hg)	HR(次/分)
麻醉及手术前	105.02±17.03	81.16±13.22
手术开始	93.44±13.65	73.05±10.82
肿瘤切除	92.77±14.82	72.34±7.46
手术结束	105.23±16.24	73.82±13.85

3 讨 论

肿瘤的发生、发展与机体自身的免疫功能密切相关,而机体免疫应答中,细胞免疫是抗肿瘤免疫反应最主要的方式^[1]。细胞免疫反应由 T 淋巴细胞介导,包括 CD4 和 CD8 2 个细胞亚群。T 淋巴细胞的主要功能为调节蛋白抗原引起的全部免疫应答,并且能够清除位于细胞表面抗原和细胞内部微生物的效应作用。麻醉及手术因素对不同类型及不同分期的肿瘤患者自身免疫功能均有负面效应,尤其是对肿瘤患者细胞免疫功能的影响更显著。一方面,外科手术可以切除肿瘤病灶,从而提高肿瘤患者的生活质量;但另一方面,手术也可抑制细胞免疫功能。手术操作过程可激发机体的应激反应,手术应激是围手术期免疫功能受到抑制的主要原因之一,其主要机制是通过多条神经内分泌途径共同起作用,包括内源性阿片类物质、下丘脑-垂体-肾上腺轴激素以及儿茶酚胺等分泌与释放,其可抑制细胞免疫功能以及细胞活性^[2]。大量的研究已证明,麻醉同样可抑制机体的免疫功能。麻醉深度不够,暴露声门以及气管内插管均可致应激反应增加,同时麻醉药物的应用也可不同程度地抑制细胞免疫功能^[3]。

目前,国内对外周血 T 淋巴细胞亚群变化的研究较为广泛,但关于麻醉及手术对肿瘤患者肺部局部细胞免疫功能的研究甚少。本组研究肿瘤患者肺局部细胞免疫功能,探索手术治疗之后容易发生肺部感染甚至肿瘤转移的影响因素,通过流式细胞仪检测肿瘤患者不同时间点肺泡灌洗液的 T 细胞亚群变化。肺泡灌洗液检查可直接获得下呼吸道和肺泡上皮表面组织液,并可对其所含的 T 淋巴细胞亚群进行测定^[4]。表 1 结果表明,CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 在麻醉及手术后都有所降低,结果与大多数相关研究基本一致,但是肺泡灌洗液中 CD4/CD8 较外周血 CD4/CD8 下降的程度显著^[5]。CD4 细胞可分泌 IL-2、IFN 等因子,发挥抗炎抗肿瘤作用;CD8 细胞可抑制免疫功能,有利于肿瘤细胞在体内的扩散与转移。而 CD4/CD8 比值在麻醉及术后明显降低,主要是受 CD4 大幅度降低的影响,CD4/CD8 比值下降反映肿瘤患者肺局部免疫功能降低,甚至出现免疫功能紊乱,可能是残余肿瘤细胞向肺部扩散或转移提供机会。本组结果提示肿瘤患者在麻醉及手术后更容易发生肺部感染和肿瘤转移。

相关研究表明糖尿病患者的免疫功能较健康者明显降低,可能因为患者长时间处于高血糖状态,血细胞趋化性、吞噬作用以及杀菌能力均降低,从而导致机体免疫功能降低,更容易发生感染或感染扩散^[6]。与健康者比较,糖尿病患者不论伴或不伴感染,机体 CD3、CD4、CD4/CD8 比值均显著降低,说明糖尿病患者细胞免疫功能遭到不同程度的损失。糖尿病患者的免疫功能除了受高血糖影响外,胰岛功能受损也是造成其降低的重要因素^[7]。

综上所述,糖尿病合并肿瘤患者本身已存在免疫功能紊乱,经过麻醉及手术治疗致使肺局部的 T 淋巴细胞亚群进一步减少,CD4/CD8 比值较外周血降低更明显,这可能是糖尿病合并肿瘤患者更易发生肺部感染甚至肿瘤转移的重要原因之一,而其具体机制则有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 吉春宇,杨异,赵珩,等. 手术对肺癌患者外周血 T 细胞亚群的影响[J]. 上海医学,2004,10(5):763-764.
- [2] 华琪. 不同麻醉和镇痛方法对肺癌根治术患者 T 细胞亚群变化的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2009,11(8):1038-1039.
- [3] 钱东林. 肺癌患者手术前后外周血 T 细胞亚群的变化[J]. 标记免疫分析与临床,2013,10(1):49-50.
- [4] 杨伟国,居军. 糖尿病患者免疫功能状态研究[J]. 国际检验医学杂志,2011,30(7):768-769.
- [5] 燕翔,赵晓,焦顺昌,等. 晚期肺腺癌患者外周血 T 细胞淋巴亚群的检测及危险因素评估[J]. 中国医学科学院学报,2012,34(3):234-238.
- [6] 樊永丽,于津浦,李慧,等. 原发性肝癌患者调节性 T 细胞与预后的关系[J]. 中国肿瘤临床,2011,38(8):442-446.
- [7] 田文斐,高伟. 食道癌患者根治性放疗前、后 T 细胞亚群的变化[J]. 检验医学,2012,27(4):321-323.