

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 14. 021

地佐辛与芬太尼对老年胃癌根治术患者应激和免疫功能的影响

金澄宇,艾孜子·阿不来提[△],努尔兰·阿汗

(新疆维吾尔自治区人民医院胸外科,乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 比较地佐辛与芬太尼对老年胃癌根治术患者应激和免疫功能的影响。方法 选取 2014 年 1 月至 2017 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的择期行胃癌根治术的老年患者 210 例为研究对象,根据患者术后给予不同的镇痛药物分为芬太尼组(105 例)和地佐辛组(105 例)。术中均采用全凭静脉麻醉,术毕给予患者静脉自控镇痛(PCIA)。芬太尼组采用 PCIA 配方:芬太尼 0.01 mg/kg 复合托烷司琼 6 mg;地佐辛组采用 PCIA 配方:地佐辛 0.8 mg/kg 复合托烷司琼 6 mg。分别于术前(T1)、手术结束即刻(T2)、术后 24 h(T3)、术后 48 h(T4)各时间点抽取静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆肾上腺素、去甲肾上腺素、皮质醇浓度,采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平,记录术后不良反应发生情况。结果 与 T1 时比较,两组患者 T3、T4 时血糖、皮质醇、血浆肾上腺素及去甲肾上腺素水平明显升高,但地佐辛组升高水平明显低于芬太尼组($P<0.05$);与 T1 比较,两组患者 T2、T3 和 T4 时点 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 水平均明显降低,其中,芬太尼组上述指标较地佐辛组降低更明显($P<0.05$);两组患者术后不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 与芬太尼术后镇痛效果比较,地佐辛可有效减轻老年胃癌根治术患者术后应激反应,改善机体细胞免疫功能,值得临床推广。

关键词:地佐辛; 芬太尼; 胃癌; 应激反应; 免疫功能

中图法分类号:R614

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)14-2092-04

Comparison of stress response and immune function during postoperative analgesia with dezocine versus fentanyl in elderly gastric cancer patients with radical surgeryJIN Chengyu, Aizizi · Abulaiti[△], Nuerlan · Ahan

(Department of Thoracic Surgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of dezocine versus fentanyl on stress response and immune function during postoperative analgesia in elderly gastric cancer patients with radical surgery. **Methods** A total of 210 elderly patients with gastric cancer undergoing radical operation in Xinjiang Uygur Autonomous Region People's hospital from January 2015 to January 2017 were enrolled in the study. The patients were divided into fentanyl group(105 cases) and dezocine group(105 cases). Total intravenous anesthesia was used during the operation, and the patient-controlled intravenous analgesia(PCIA) was used for postoperative analgesia. PCIA solution contained fentanyl(0.01 mg/kg) and tropisetron(6 mg) in fentanyl group; the dezocine(0.8 mg/kg) and tropisetron(6 mg) for PCIA in dezocine group. The levels of adrenaline, norepinephrine, cortisol were measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) at preoperative(T1), immediate after operation(T2), 24 h(T3) and 48 h(T4) after operation. The levels of T lymphocyte subsets and NK cell levels were measured by flow cytometry. The rates of adverse reactions after surgery were recorded. **Results** Compared with T1, the levels of blood glucose, cortisol, plasma adrenaline and norepinephrine were significantly increased in T3 and T4 in two groups, the above indexes at T3 and T4 were significantly lower in the dezocine group than the fentanyl group($P<0.05$). Compared with T1, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK were significant decreased at T3 and T4 in both groups($P<0.05$), but the above indexes were significantly lower in the fentanyl group than those in the the dezocine group($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rates of adverse reactions between two groups($P>0.05$). **Conclusion** Compared with fentanyl, dezocine can relieve postoperative pain better for elderly patients with gastric cancer undergoing radical surgery, and reduce the postoperative stress response and improve immune function, which is worthy of clinical application.

Key words: dezocine; fentanyl; gastric cancer; stress response; immune function

手术创伤和术后疼痛是引起肿瘤患者全身应激反应的重要原因,过度的应激不仅可导致患者内环境失调,还可抑制其免疫功能,从而导致肿瘤细胞微循环转移的可能性大大增加,直接影响患者的临床预后^[1]。因此,有效的术后镇痛、降低肿瘤患者应激反应、改善免疫功能,对于肿瘤患者具有重要的临床意义。阿片类药物如芬太尼等为临床常用的术后镇痛药物,其镇痛效果已得到了广泛认可,但相关研究证实,该药物存在一定的不良反应,特别是对患者机体的免疫功能有抑制作用,因此,该药对于肿瘤患者治疗,存在一定的局限性^[2]。地佐辛是一种新型的作用于阿片受体的镇痛药,同时具有激动和拮抗的作用,其镇痛作用较强,相对不良反应较少^[3]。研究显示,地佐辛可改善乳腺癌患者围术期免疫功能及炎症水平,降低微循环转移的概率^[4]。但地佐辛对老年胃癌根治术患者术后应激及免疫功能的影响报道相对较少。本研究拟评价地佐辛用于老年胃癌根治术患者术后镇痛效果,以及对患者应激及免疫功能的影响,从而为此类患者术后镇痛药物的选择提供临床依据。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2017 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的择期行胃癌根治术的患者为研究对象,共 210 例。其中,男 125 例,女 85 例;年龄 65~80 岁,平均(70.8±5.3)岁;体质量 44~78 kg。纳入标准:(1)术前确诊为胃癌的患者;(2)年龄≥65 岁;(3)美国麻醉医师协会(ASA)为Ⅰ~Ⅱ级;(4)术前未进行放疗或化疗及使用免疫抑制剂的患者。排除标准:(1)存在远处转移者;(2)术前已有放化疗史,存在重要器官功能不全或免疫性疾病者;(3)术前有应用糖皮质激素者;(4)已知对地佐辛或芬太尼过敏者。根据术后给予不同的镇痛药物,将入选患者分为芬太尼组(105 例)和地佐辛组(105 例)。本研究方案获得了新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会的批准,并征得了患者及家属书面知情同意。

1.2 方法 所有患者入手术室后监测心电图、血氧饱和度、无创血压,采用静脉复合全身麻醉,麻醉诱导及维持方法均相同。麻醉诱导:静脉推注舒芬太尼 0.4 μg/kg、丙泊酚 1.5~2.0 mg/kg、顺阿曲库铵 0.2 mg/kg,经口鼻管插管后行机械通气,采用静脉输注丙泊酚 4~6 mg/(kg·h),瑞芬太尼 0.1~0.2 μg/

(kg·min)麻醉维持,间断静脉推注顺阿曲库铵。手术结束时停止给予丙泊酚和瑞芬太尼。术毕患者给予自控静脉镇痛(PCIA),芬太尼组给予芬太尼 0.01 mg/kg 组合托烷司琼 6 mg;地佐辛组给予地佐辛 0.8 mg/kg 组合托烷司琼 6 mg。两组术后镇痛均采用 PCIA,通过生理盐水配成总量 100 mL,给予负荷剂量 2 mL,背景输注速率为 2 mL/h,PCIA 剂量为 1 mL,锁定时间 15 min。

1.3 观察指标 分别于术前(T1)、手术结束即刻(T2)、术后 24 h(T3)、术后 48 h(T4)经肘静脉抽取静脉血 5 mL,测血糖,离心分离血浆,保存于-80℃待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆肾上腺素、去甲肾上腺素、皮质醇浓度。使用 FACSClibur 流式细胞仪(BD 公司,美国)检测 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平。记录两组术后不良反应发生情况,如恶心、呕吐、低血压、呼吸抑制等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组内比较采用重复测量设计的方差分析,组间比较采用成组 *t* 检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及术中情况比较 两组患者性别、年龄、体质量、手术失血量、术中液体输注量及手术时间等方面比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 两组患者各时间点应激反应强度比较 两组患者在 T1、T2 时点应激反应指标如血糖、皮质醇、血浆肾上腺素及去甲肾上腺素比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。与 T1 时点比较,T2 时点两组患者上述应激指标明显降低;而 T3、T4 时点明显升高,但地佐辛组升高水平明显低于芬太尼组(*P*<0.05),见表 2。

2.3 两组患者各时间点细胞免疫功能指标水平比较 两组患者在 T1 和 T2 时点细胞免疫功能指标如 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺和 NK 细胞水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);与 T1 时点比较,两组患者 T2、T3 和 T4 时点 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和 NK 水平均明显降低,其中,芬太尼组上述指标在 T3 和 T4 时点较地佐辛组降低更明显(*P*<0.05);两组患者不同时点 CD8⁺水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

表 1 两组患者一般临床资料及术中情况各指标比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)	失血量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	液体输注量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)
芬太尼组	105	62/43	71.0±5.0	57.1±8.2	119.0±13.0	1 282.0±98.0	129.0±13.0
地佐辛组	105	63/42	70.0±5.0	56.3±8.0	123.0±12.0	1 301.0±84.0	132.0±16.0

表 2 两组患者各时间点应激反应强度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间点	血糖(mmol/L)	皮质醇(nmol/L)	肾上腺素(ng/L)	去甲肾上腺素(ng/L)
芬太尼组	105	T1	6.1±1.4	582.6±72.5	121.7±14.8	318.2±19.7
		T2	4.8±0.6 [*]	519.3±60.8 [*]	108.9±10.3 [*]	289.6±21.4 [*]
		T3	8.2±0.6 [*]	782.8±79.4 [*]	168.9±14.1 [*]	428.5±22.5 [*]
		T4	7.7±0.4 [*]	680.4±62.4 [*]	149.1±10.9 [*]	381.6±20.5 [*]
地佐辛组	105	T1	6.3±1.3	578.2±68.4	123.5±13.7	312.4±20.9
		T2	5.0±0.7 [*]	516.5±61.4 [*]	110.1±11.2 [*]	285.5±18.9 [*]
		T3	7.4±0.5 ^{*#}	710.2±60.8 ^{*#}	153.3±12.2 ^{*#}	401.4±18.2 ^{*#}
		T4	6.9±0.5 ^{*#}	630.9±59.2 ^{*#}	138.4±10.3 ^{*#}	350.3±17.3 ^{*#}

注:与 T1 比较,^{*}*P*<0.05;与芬太尼组比较,[#]*P*<0.05

表 3 两组患者各时点细胞免疫功能指标水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间点	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK(%)
芬太尼组	105	T1	64.12±5.03	35.16±4.06	27.24±3.13	1.31±0.18	20.13±4.05
		T2	52.35±3.12 [*]	27.05±2.09 [*]	29.14±4.20	0.88±0.11 [*]	12.11±3.04 [*]
		T3	49.37±2.62 [*]	24.15±3.08 [*]	28.17±4.06	0.85±0.10 [*]	13.14±1.12 [*]
		T4	56.48±3.32 [*]	28.26±3.05 [*]	27.13±4.03	0.98±0.10 [*]	15.15±2.13 [*]
地佐辛组	105	T1	65.37±4.17	36.09±3.10	28.16±4.09	1.29±0.16	21.21±3.16
		T2	51.26±3.27 [*]	28.12±3.11 [*]	28.18±3.14	0.90±0.12 [*]	13.15±2.14 [*]
		T3	54.27±3.23 ^{*#}	29.21±3.14 ^{*#}	29.12±5.11	0.99±0.09 ^{*#}	16.18±2.09 ^{*#}
		T4	60.28±3.27 ^{*#}	32.18±2.15 ^{*#}	27.19±3.10	1.10±0.08 ^{*#}	19.18±2.20 ^{*#}

注:与 T1 比较,^{*}*P*<0.05;与芬太尼组比较,[#]*P*<0.05

2.4 两组患者术后不良反应发生情况 芬太尼组术后不良反应主要为恶心(16 例)、呕吐(13 例)、低血压(5 例)、呼吸抑制(1 例);而地佐辛组术后不良反应恶心(15 例)、呕吐(11 例)、低血压(3 例),呼吸抑制(0 例);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。

3 讨 论

手术创伤和术后疼痛是引起机体产生强烈应激反应的重要原因,其可直接作用于免疫系统或间接通过激活交感-肾上腺髓质系统,抑制其免疫功能^[5]。特别是对于老年胃癌患者,其手术时间长,术中易出现低体温等不良刺激,可进一步加强应激反应的强度^[6]。同时相关研究表明,围术期某些麻醉药物及镇痛药物的使用可引起患者免疫功能的降低,T 细胞增殖能力下降,细胞介导的免疫应答也反应迟缓,常易引起肿瘤通过微循环扩散、转移^[7]。因此,如何降低镇痛药物对老年胃癌根治术患者术后应激反应及免疫功能的影响,是改善患者手术预后的重要环节。

应激反应是机体受到应激原刺激后发生的全身性非特异性反应,机体炎性反应与抗炎反应的平衡失调,表现为应激激素及相关细胞因子水平发生改变,其可显著抑制机体免疫功能^[8]。本研究显示,与术前比较,术后 24 h 和 48 h 患者应激反应指标如血糖、皮质醇、血浆肾上腺素及去甲肾上腺素水平显著升高,

表明手术对胃癌根治术患者产生了强烈的应激反应。术后疼痛是肿瘤患者围术期重要的应激原,相关研究证实,减轻术后疼痛,可显著降低肿瘤患者应激反应,保护机体免疫功能^[9]。目前,阿片类镇痛药仍是术后镇痛的常用药,其临床镇痛效果显著,但存在一定的不良反应,可对机体免疫功能有不同程度的抑制^[10]。地佐辛镇痛作用较强,还可以改善肿瘤患者应激反应,调节细胞免疫功能,降低机体炎性反应^[11]。有研究报道显示,0.8 mg/kg 地佐辛与 0.01 mg/kg 芬太尼的术后镇痛效果相当^[12],因此,本研究地佐辛与芬太尼的术后镇痛用量分别选用 0.8 mg/kg 与 0.01 mg/kg。皮质醇、儿茶酚胺等激素水平是应激反应重要的指标,可有效反映机体应激反应程度^[13]。本研究中,术后 24 h 和 48 h 地佐辛组应激指标较芬太尼组显著降低,提示地佐辛可有效地降低老年胃癌根治术患者应激反应。本研究中,两组患者术前应激反应指标较高,而手术结束时降低,其可能原因为术前患者存在焦虑、恐惧等不良情绪,导致交感神经兴奋,而手术过程中给予镇静、镇痛等药物,降低交感神经活性,引起上述应激反应指标降低。相关研究显示,机体遭受应激反应时可显著抑制其免疫功能,严重影响患者病情的转归及机体功能的恢复^[14]。T 淋巴细胞和 NK 细胞在细胞免疫过程中发挥着重要的作用,可直接反映机体免疫水平。其中,CD3⁺可反映机体细胞

免疫总体水平,CD4⁺在抗肿瘤过程中,起辅助作用,CD8⁺具有抑制机体免疫应答^[15]。CD4⁺和 CD8⁺在体内保持一定比例,若比例失调,可引起机体免疫功能紊乱,其比值降低,多提示机体免疫功能低下。本研究结果显示,地佐辛组患者术后 24 h 和 48 h,机体 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和 NK 水平明显高于芬太尼组,但仍低于术前基础水平,提示地佐辛可在一定程度上减轻老年胃癌根治术患者术后疼痛对细胞免疫功能的抑制作用。

综上所述,对于老年胃癌根治术患者,术后给予地佐辛镇痛可显著降低其应激反应强度,改善机体免疫功能。但本研究存在一些不足,首先老年直肠癌根治术患者样本量偏少,其次术后观察时间相对较短,下一步需扩大样本量,针对上述局限性展开进一步研究。

参考文献

[1] FINN D M, ILFELD B M, UNKART J T, et al. Post-mastectomy cancer recurrence with and without a continuous paravertebral block in the immediate postoperative period: a prospective multi-year follow-up pilot study of a randomized, triple-masked, placebo-controlled investigation[J]. J Anesth, 2017, 31(3): 374-379.

[2] LINDLEY P, DING L, DANESI H, et al. Meta-Analysis of the Ease of Care From a Patients' Perspective Comparing Fentanyl Iontophoretic Transdermal System Versus Morphine Intravenous Patient-Controlled Analgesia in Postoperative Pain Management[J]. J Perianesth Nurs, 2017, 32(4): 320-328.

[3] 张艳茹,封卫征,闫静,等.地佐辛联合地塞米松超前镇痛用于老年食管癌根治术效果观察[J].现代中西医结合杂志,2016,25(35):3972-3974.

[4] 代坤吾.地佐辛对乳腺癌患者术后疼痛及炎症因子的影响[J].中国药房,2016,27(5):688-690.

[5] NG C S, LAU K K. Surgical trauma and immune func-

tional changes following major lung resection[J]. Indian J Surg, 2015, 77(1): 49-54.

[6] 刘强光.氟比洛芬酯配合地佐辛预先镇痛对胃癌患者术后疼痛及机体应激反应的影响[J].实用疼痛学杂志,2016,12(2):115-118.

[7] KIM S Y, KIM N K, BAIK S H, et al. Effects of Postoperative Pain Management on Immune Function After Laparoscopic Resection of Colorectal Cancer: A Randomized Study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(19): e3602.

[8] MATEUS A P, COSTA R A, CARDOSO J C R, et al. Thermal imprinting modifies adult stress and innate immune responsiveness in the teleost sea bream[J]. J Endocrinol, 2017, 233(3): 381-394.

[9] 陈裕强.右美托咪定联合舒芬太尼应用于结肠癌术后的镇痛效果[J].检验医学与临床,2016,13(8):1057-1059.

[10] 董彦海,李伟,朱红伟,等.老年腹部全麻手术中舒芬太尼与瑞芬太尼联合镇痛的效果[J].中国医药导报,2016,13(22):77-80.

[11] 麦伟良.地佐辛与氟比洛芬酯对乳腺癌围术期镇痛效果与免疫抑制的影响[J].重庆医学,2015,44(14):1970-1972.

[12] 薛中会,段红芳,李志斌,等.地佐辛在老年冠心病患者脊椎术后静脉镇痛中的应用[J].实用疼痛学杂志,2011,7(2):113-115.

[13] 梅雷.腹腔镜子宫切除手术麻醉诱导中应用地佐辛对循环和应激反应的影响[J].中国实用医刊,2016,43(19):74-76.

[14] 宋颖,陆晓英,唐卫青,等.舒芬太尼超前镇痛对乳腺癌改良根治术患者应激反应及免疫功能的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2017,24(1):6-9.

[15] 周奕阳,李树芳.人参多糖联合化疗对中晚期消化道肿瘤患者疗效和免疫功能指标的影响[J].实用临床医药杂志,2016,20(23):36-39.

(收稿日期:2017-12-10 修回日期:2018-02-24)

(上接第 2091 页)

[10] OZLER A, UCMAN D, EVSEN M S, et al. Immune mechanisms and the role of oxidative stress in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Cent Eur J Immunol, 2014, 39(2): 198-202.

[11] PARIZEK A, HILL M, DUSKOVA M, et al. A comprehensive evaluation of steroid metabolism in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0159203.

[12] 葛星,徐叶清,黄三唤,等.妊娠期肝内胆汁淤积症对分娩结局影响的出生队列研究[J].中华流行病学杂志,2016,37(2):187-191.

[13] 廖志,张勇,罗红权,等.妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇所产新生儿脐动脉血清诱导 A549 细胞凋亡的机制研究[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(2):98-100.

[14] 卢俊玲,匡景霞,程小林.妊娠期肝内胆汁淤积症产前监测指标与围产儿预后关系的研究[J].中华流行病学杂志,2014,35(11):1281-1283.

[15] 张莉,李晓丽,兰远霞.妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血液流变学、凝血功能和细胞因子的变化及临床意义[J].海南医学院学报,2015,21(8):1088-1090.

(收稿日期:2018-01-10 修回日期:2018-03-12)