

右美托咪定不同给药时间 对腹腔镜结肠癌根治术围术期细胞免疫功能的影响

孙鑫, 杨雪峰, 宋杰

(南通市第一人民医院麻醉科, 江苏 南通 226001)

摘要:目的 评价右美托咪定不同给药时间对腹腔镜结肠癌根治术围术期细胞免疫功能的影响。方法 选择行腹腔镜下结肠癌根治术患者 60 例,按随机数字表法分为 B 组、M 组、P 组,每组 20 例。三组患者均泵注右美托咪定 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 15 min 泵注完成。B 组为手术开始前 30 min; M 组为手术结束前 30 min; P 组为手术结束时。分别于术前(T_0)、术毕(T_1)、术后 12 h(T_2)、术后 24 h(T_3)各时间点监测患者外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞水平。结果 与 T_0 相比, B 组和 P 组患者 T_1 、 T_2 时的 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 及 NK 水平均明显降低($P < 0.05$); 与 B 组相比, P 组 T_1 时 $\text{CD}3^+$ (51.4 ± 11.8) 及 $\text{CD}4^+$ (24.6 ± 6.2) 明显降低($P < 0.05$)。结论 腹腔镜结肠癌根治术结束前 30 min 持续泵注右美托咪定可有效改善患者围术期的细胞免疫功能, 值得临床推广。

关键词: 右美托咪定; 结肠癌; 腹腔镜; 细胞免疫

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.047

Effect of dexmedetomidine administered at different time on peri- and postoperative cellular immune function with laparoscope colorectal cancer radical resection

SUN Xin, YANG Xuefeng, SONG Jie

(Department of Anesthesia, Nantong First People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226001, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of dexmedetomidine administered at different time on peri- and postoperative cellular immune function with laparoscope colorectal cancer radical resection. **Methods** 60 patients received thorascopic sympathectomy were randomly and equally divided into 3 groups. All of patients received dexmedetomidine $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ in 15 minutes. Patients in group B received 30 minutes before operation start. Meanwhile, group P and group M received immediately and 30 min before the operation ending. Peripheral blood sample were collected before the anesthesia(T_0), the time points of operation ending (T_1), 12 h (T_2) and 24 h after operation (T_3) for determination of plasma $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$ and NK level. **Results** Compared with T_0 , level of $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$ and NK of group B and P was decreased significantly at T_1 and T_2 ($P < 0.05$). Except that, compared with group B, level of $\text{CD}3^+$ (51.4 ± 11.8), $\text{CD}4^+$ (24.6 ± 6.2) in group P were significantly decreased at T_1 ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine administered 30 min before laparoscope colorectal finish can effectively improve postoperative cellular immune function.

Key words: Dexmedetomidine; Colorectal cancer; Laparoscope; Cellular immune

结肠癌根治术是目前治疗结肠癌的重要手段之一,腹腔镜手术由于其具有出血少,手术切口小等优点,在消化道肿瘤的手术治疗中占有的比例越来越大^[1-2]。但大量研究表明^[3-4],腹腔镜结肠癌根治术与开放手术相比,其对围术期患者免疫功能依然具有较强的抑制作用。有文献报道^[5],右美托咪定可减轻结肠癌开放性手术后患者的免疫抑制情况,但其具体机制不明,且其给药方式、给药时机及给药剂量也无统一标准。除此之外,其在腹腔镜下结肠

癌根治术中应用效果尚无相关报道,国内外相关方面研究较少。为探索不同给药时间对腹腔镜结肠癌根治术患者围术期细胞免疫情况,笔者对 60 例腹腔镜结肠癌根治术患者采用采用不同时间点给予右美托咪定,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2017 年 1 月在南通市第一人民医院行腹腔镜结肠癌根治术患者 60 例,年龄范围为 50 ~ 79 岁,体质量 50 ~ 80 kg, ASA I ~ II 级,其中男 41 例,女 19 例。患者或其近亲属均已签署知情同意书后,按随机数字表法分为

B组、M组、P组,每组20例。分别在手术开始前30 min、手术结束前30 min,手术结束时三个时间点持续泵注右美托咪定 $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,15 min输注完成。本研究方案经医院伦理委员会审查通过。

1.2 入选病例标准 年龄<80岁,术前无放化疗史;既往无心肺功能疾病,无肝肾功能障碍;无药物过敏史;BMI $18\sim25\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$;术前1周内无感染病史;近期无服用抗凝药物;无皮质激素及抗生素使用史。

1.3 二次排除标准 如术中、术后出现以下情况则排除出本研究:术中、或术后出血量较多,需输血;术后由于种种原因需二次手术;术中中转为开放手术;麻醉后如体温 $<35.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $>37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$;术后依从性差,不能配合研究。

1.4 麻醉方法 所有患者术前均禁食8 h、禁饮4 h。患者入室后开放外周静脉并行动脉穿刺,连接Philips监护仪动态监测心率(HR)、血压(MAP)、脉搏氧饱和度(SpO_2)等生命体征,并面罩吸氧($1\sim2\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$) $3\sim5\text{ min}$ 。麻醉诱导:静注咪达唑仑 $0.08\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,芬太尼 $4\sim6\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,依托咪酯 $0.2\sim0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,顺式阿曲库铵 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$;插管后接麻醉机行机械通气(氧流量 $3\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,吸呼比 $1:2$,潮气量 $8\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$),麻醉中调整各呼吸参数使 PetCO_2 在 $30\sim40\text{ mmHg}$ 。麻醉维持采用丙泊酚 $6\sim9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)和瑞芬太尼 $8\sim12\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$),并根据手术情况间断追加芬太尼和顺式阿曲库铵,手术结束前5 min停止输注丙泊酚和瑞芬太尼。术后待患者出现自主呼吸时给予阿托品 $0.02\sim0.04\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,新斯的明 $0.04\sim0.07\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,氟马西尼 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。三组患者均泵注右美托咪定 $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,15 min泵注完成。B组为手术开始前30 min;M组为手术结束前30 min;P组为手术结束时。术中若出现心动过缓($\text{HR}<60$ 次/分钟)静注阿托品0.5 mg,低血压($\text{MAP}<$ 术前70%)静注麻黄碱5 mg。术后待患者吞咽反射完全恢复、自主呼吸良好即拔除气管导管,拔管后送PACU。

1.5 观察指标 分别于术前(T_0)、术毕(T_1)、术后

12 h(T_2)、术后24 h(T_3)各时间点抽取患者外周血T细胞亚群及NK细胞水平。抽取外周静脉血,测定T细胞亚群 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 及NK水平。比例。

1.6 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,不同时间点采用重复数据测量,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

三组年龄、体质量、性别、手术时间等一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。与 T_0 相比,B组和P组 T_1 、 T_2 时的 CD3^+ 、 CD4^+ 及NK水平均明显降低($P<0.05$),与B组相比,P组患者 T_1 时 CD3^+ 及 CD4^+ 明显降低($P<0.05$),见表2。

3 讨论

随着近些年来外科治疗理念的发展及各种微创手术设备的不断更新,腹腔镜技术在胃肠肿瘤的外科治疗领域应用也日趋成熟。腹腔镜结肠癌根治术与传统开腹手术相比,具有创伤小、应激反应轻等突出优点,既能很大程度减轻患者痛苦,也在一定程度上减轻患者的免疫抑制^[6]。但大量研究也证明^[7],术中麻醉及手术创伤等原因依然可以对腹腔镜结肠癌根治术围术期细胞免疫功能产生较强的抑制作用。本研究中,P组患者手术结束时 CD3^+ 、 CD4^+ 及NK水平与术前相比均明显降低,也证明了以上观点。术后患者细胞免疫功能的抑制将对患者的术后的康复仍然存在较强的不利影响,同时也影响患者远期的疾病的转归。

T细胞亚群是人体重要的免疫效应细胞,对维持机体免疫功能具有重要作用^[8-9]。其中 CD3^+ 代表细胞免疫的总体水平, CD4^+ 起辅助细胞免疫应答的作用, CD8^+ 可抑制其他免疫细胞的功能,NK细胞数量变化可直接反映疾病发展及转归^[10-11]。所以本研究用以上四种细胞作为主要评价指标。右美托咪定是一种高选择性的 α_2 受体激动剂,其可在一定程度上激活巨噬细胞,强化其吞噬和传递病原体的作用,从而提升患者的细胞免疫功能^[12]。对本研究中,M组及B组患者手术结束时,T细胞亚群与术

表1 三组患者一般情况比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	体质量/ ($\text{kg},\bar{x}\pm s$)	性别/例		手术时间/ (min, $\bar{x}\pm s$)	出血量/ (mL, $\bar{x}\pm s$)	输液量/ (mL, $\bar{x}\pm s$)
				男	女			
B组	20	53.6 $\pm$ 9.1	62.1 $\pm$ 8.4	13	7	106.8 $\pm$ 12.3	329.7 $\pm$ 43.6	1546.6 $\pm$ 270.6
M组	20	56.2 $\pm$ 8.9	65.3 $\pm$ 8.3	11	9	105.4 $\pm$ 10.8	346.8 $\pm$ 48.7	1676.4 $\pm$ 249.6
P组	20	49.9 $\pm$ 9.2	63.4 $\pm$ 7.9	14	6	111.4 $\pm$ 11.3	336.5 $\pm$ 51.1	1396.4 $\pm$ 323.7

表2 三组患者不同时点 T 细胞亚群及 NK 水平的比较/(%, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
CD3 ⁺	B 组	64.7 ± 10.8	59.3 ± 9.2	53.1 ± 11.2 ^a	57.7 ± 10.3
	M 组	63.2 ± 11.1	56.7 ± 11.3	57.9 ± 10.8	60.7 ± 9.8
	P 组	66.1 ± 11.8	51.4 ± 11.8 ^{ab}	54.7 ± 9.6 ^a	60.4 ± 10.2
CD4 ⁺	B 组	36.7 ± 6.3	32.2 ± 5.6	28.7 ± 4.8 ^a	29.4 ± 5.7
	M 组	34.9 ± 5.8	31.7 ± 5.5	30.8 ± 5.4	33.6 ± 4.8
	P 组	37.7 ± 4.9	24.6 ± 6.2 ^{ab}	28.7 ± 5.7 ^a	34.9 ± 5.8
CD8 ⁺	B 组	30.3 ± 5.2	29.8 ± 5.4	32.5 ± 5.2	30.7 ± 5.5
	M 组	29.4 ± 5.8	28.6 ± 5.3	28.7 ± 5.8	29.3 ± 4.9
	P 组	28.7 ± 5.3	25.3 ± 4.8	27.1 ± 6.1	29.5 ± 5.3
NK	B 组	19.7 ± 6.3	12.3 ± 6.8 ^a	11.7 ± 5.6 ^a	20.3 ± 5.8
	M 组	18.4 ± 6.1	15.7 ± 7.8 ^a	16.7 ± 6.4	18.9 ± 5.9
	P 组	18.9 ± 5.9	13.2 ± 5.8 ^a	15.9 ± 7.3 ^a	17.7 ± 7.2

注:与 T₀ 相比,^a*P* < 0.05;与 B 组相比,^b*P* < 0.05

前相比无明显差异,表明术前预注与手术结束前 30 min 注射右美托咪定对患者细胞免疫系统可产生同样的保护作用,同时谢淑华等^[13]也支持此观点。有研究表明^[14],术中持续泵注右美托咪定可缓解腹腔镜手术术后患者的免疫抑制。本研究结果中,M 组患者术后 12 h 内细胞免疫功能明显强于术前及术后给药组,证明了此观点,此观点与任长和等^[15]研究结果相类似,但具体原因不明,可能与其可抑制术中应激反应有关,有待于进一步研究。而 P 组患者手术结束时 CD3⁺、CD4⁺ 水平明显降低,其原因可能与右美托咪定给药后起效较慢有关,也可能因手术结束时给药并不能减轻手术导致的应激反应。

结肠癌患者大多因术前长期饮食较差,伴有或不伴有慢性出血,机体处于严重缺水状态,循环系统稳定性较差^[16]。右美托咪定对患者交感神经的抑制作用,可使患者心率、血压受到较大影响,尤其是老年患者或者存在心脏基础疾病的患者,其对循环系统较脆弱,术中持续泵注右美托咪定存在一定的安全隐患^[2,17]。所以,在最佳时机给予最佳的剂量就显得尤为重要。对本研究中,与术前相比,B 组和 P 组患者术后 24 h,CD3⁺、CD4⁺ 及 NK 水平明显降低,而 B 组患者手术结束时 CD3⁺、CD4⁺ 与术前相比无明显变化,表明术前给予右美托咪定可有效抑制术中细胞免疫抑制,但对于术后因手术创伤带来的免疫抑制无明显效果。而 M 组手术结束时及术后 24 h,CD3⁺、CD4⁺ 水平与术前相比无明显变化。除此之外,M 组手术结束时 NK 细胞水平明显下降,但术后 24 h 可恢复至术前水平^[6]。以上变化说明手术结束前 30 min 给予右美托咪定与术前给药、手

术结束时给药相比,可明显减轻结肠癌患者腹腔镜手术后的免疫抑制。

本实验中,并无术中心动过缓发生,表明 1 μg · kg⁻¹对于本实验中所选病例为较安全剂量。也有可能与本实验中所选病例 75 岁以上老年患者较少有关。而手术结束前 30 min 给予 1 μg · kg⁻¹在老年患者中的应用效果及安全性有待于进一步研究。

参考文献

[1] NAKAUCHI M, SUDA K, SUSUMU S, et al. Comparison of the long-term outcomes of robotic radical gastrectomy for gastric cancer and conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective cohort study[J]. Surg Endosc, 2016, 30(12): 5444-5452.

[2] 杨华,郝雪莲,何文龙. 全麻联合硬膜外阻滞对老年腹腔镜结肠癌根治术后认知功能障碍的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2016,25(10):1512-1516.

[3] MA Z, BAO X, GU J. Effects of laparoscopic radical gastrectomy and the influence on immune function and inflammatory factors [J]. Exp Ther Med, 2016,12(2):983-986.

[4] 汪浩. 乌司他丁对行腹腔镜结肠癌根治术的慢性阻塞性肺疾病患者血清炎症因子水平及肝肾功能的影响[J]. 中国医药, 2016,11(4):557-560.

[5] 韩佳韞,陆念红,邵勃,等. 超声引导下腹横肌平面阻滞对腹腔镜结肠癌手术患者应激反应及免疫功能的影响[J]. 江苏医药, 2016,42(3):277-280.

[6] 缪柯,龚安安. 参芪扶正注射液对腹腔镜结肠癌根治术患者术后血清 CA19-9、CRP、CD4⁺ 淋巴细胞亚群影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015,35(10):51-53.

[7] 江秋生,胡昇岸. 快速康复理念在腹腔镜结肠癌切除术围术期中的应用效果[J]. 南昌大学学报(医学版), 2015,55(4):57-59.