

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.20.012
文章编号: 1005-8982 (2018) 20-0065-05

麻醉方式对直肠癌患者 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 水平及预后的影响*

王晖, 杨春艳, 宋宇龙, 王臻, 白宁
(陕西省人民医院 麻醉科, 陕西 西安 710068)

摘要: 目的 探讨不同麻醉方式对直肠癌手术患者 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 水平及其预后的影响。**方法** 选取 2011 年 1 月-2012 年 12 月于陕西省人民医院行 CO₂ 气腹腔镜下直肠癌手术的患者 143 例。比较单纯全身麻醉 (GA)、硬膜外复合全身麻醉 (EA) 及硬膜外复合全身麻醉下 6% 羟乙基淀粉液急性高容量血液稀释 (EA + AHH) 麻醉对患者术中一般情况、术前和术后 1 个月外周血 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 水平及 3 年随访生存率的影响。**结果** EA + AHH 组患者术中血压波动幅度小于其余两组患者。与术前比较, EA + AHH 组术后 1 个月外周血 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ /CD4⁺ 下降幅度大于其余两组, 术后 3 年生存率高于其余两组 ($P < 0.05$)。**结论** EA + AHH 麻醉可改善 CO₂ 气腹腔镜下直肠癌手术患者术后细胞免疫状态及预后, 值得在临床推广应用。

关键词: 硬膜外复合全身麻醉联合急性高容量血液稀释; CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞; 直肠癌; CO₂ 气腹; 预后

中图分类号: R45

文献标识码: A

Influence of different anesthesia on level of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg cells and prognosis of patients with rectal cancer*

Hui Wang, Chun-yan Yang, Yu-long Song, Zhen Wang, Ning Bai
(Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of three different anesthesia on level of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg cells and prognosis of patients with rectal cancer undergoing CO₂ pneumoperitoneum laparoscopic surgery. **Methods** A prospective cohort study was carried out in 143 adult patients, who received colorectal cancer surgery under CO₂ pneumoperitoneum laparoscope in our hospital between January 2011 and December 2012. The hemodynamic changes in the patients with general anesthesia (GA), combined epidural and general anesthesia (EA), and EA combined with 6% hydroxyethyl starch solution acute hemodilution (EA+AHH) during surgery, the level of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg cells before operation and 1 month after operation and the survival rate of 3-year follow-up were compared between the three groups. **Results** Compared with the other two groups, the intraoperative blood pressure fluctuation was smaller, the decreased range of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ T cell ratio in peripheral blood 1 month after surgery was greater, and the 3-year survival rate was significantly higher in the (EA+AHH) group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the GA and EA groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Acute hypervolemic hemodilution using 6% hydroxyethyl starch combined with epidural anesthesia can significantly improve the immune status and prognosis of the patients with rectal cancer undergoing

收稿日期: 2017-11-17

* 基金项目: 陕西省科技厅社发攻关项目 (No: 2012K13-02-23)

CO₂ pneumoperitoneum laparoscopic surgery.

Keywords: combined epidural and general anesthesia with acute hypovolemic hemodilution; rectal cancer; CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg cell; CO₂ pneumoperitoneum; prognosis

直肠癌腹腔镜手术中选择合适的麻醉方法以适应二氧化碳 CO₂ 气腹是目前治疗的关键^[1-2]。麻醉方式可影响多种癌症患者的机体免疫水平及预后^[3-5]。调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 是人体 T 细胞库的重要组成部分, 在免疫调节中起着重要作用, 其中转录因子家族叉头状转录因子 3 (forkhead box protein 3, Foxp3) 阳性细胞群在外周血的表达水平与肿瘤预后密切相关^[6-8]。本研究旨在探讨不同麻醉方式对 CO₂ 气腹腹腔镜下直肠癌手术患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 水平及其预后的影响, 为临床麻醉方式的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月-2012 年 12 月于陕西省人民医院行 CO₂ 气腹腹腔镜下直肠癌手术患者 157 例, 采用前瞻性队列研究设计的方法, 对其病历信息进行详细收集和分析。其中, 男性 96 例, 女性 61 例, 年龄 ≥ 18 岁, 平均 (52.8 ± 11.3) 岁。纳入标准: ①符合美国麻醉医师协会麻醉分级 (american society of anesthesiology, ASA) I、II 级; ②经肠镜病理检查诊断为早期单发病灶结肠癌, 术前未接受放化疗; ③未使用过激素和免疫类药物, 对羟乙基淀粉无过敏史。排除标准: 患有免疫性疾病、内分泌疾病及严重心、肺和肾等重要器官损伤者。

将患者按照麻醉方式的不同分为单纯全身麻醉 (general anesthesia, GA) 组 43 例、硬膜外复合全身麻醉 (epidural combined general anesthesia, EA) 组 52 例、硬膜外复合全身麻醉下 6% 羟乙基淀粉液急性高容量血液稀释 (epidural anesthesia combined with 6% hydroxyethyl starch solution acute hemodilution, EA + AHH) 组 48 例。本研究经本院伦理委员会审核通过, 患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 麻醉诱导前 30 min 肌内注射阿托品 0.5 mg, 苯巴比妥钠 0.1 g。采用咪唑安定 0.04 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg

及芬太尼 2 ~ 4 μg/kg 静脉注射进行麻醉诱导; 诱导满意后行气管插管, 连接呼吸机控制患者呼吸 (呼吸频率 12 ~ 14 次/min, 呼气末二氧化碳分压 35 ~ 45 mmHg)。GA 组患者给予单纯全身麻醉, 术中使用瑞芬太尼 0.1 μg/(kg·min)、维库溴铵 0.1 μg/(kg·min) 静脉泵入和 1% ~ 3% 七氟醚持续吸入进行麻醉维持。EA 和 EA + AHH 组患者给予全身麻醉 (全麻) 联合硬膜外阻滞, 以 L₂ ~ L₃ 椎间隙为穿刺点, 2% 利多卡因 4 ml/kg 为试验量测麻醉平面, 将麻醉平面上界控制在 T₈ ~ T₁₀, 待硬膜外阻滞确认后再行全麻诱导, 术中间断硬膜外注射 0.5% 罗哌卡因与 1% 利多卡因合剂维持麻醉平面及麻醉深度。EA + AHH 组患者于手术开始前 30 min 给予局部麻醉并行颈内静脉穿刺置管, 输注 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 扩容 (15 ml/kg, 50 ml/min), 密切监控中心静脉压。术中依据患者心率、血压等生命体征指标变化调整补液速度及七氟醚吸入浓度, 术毕前 10 min 终止麻醉。

1.2.2 资料采集 除常规病历资料外, 所有患者手术前均测量身高、体重, 计算出 BMI (kg/m²) = 体重 (kg) / 身高 (m²)。手术过程中持续心电监护, 记录心率 (heart rate, HR)、血氧饱和度 (blood oxygen saturation, SpO₂) 收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 及舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 变化。术后观察记录患者恶心呕吐、躁动等麻醉并发症情况。

1.2.3 外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平检测 采集患者手术当日及术后 1 个月复诊当日清晨空腹外周静脉血 2 ml, 肝素抗凝后, 立即送至本院中心实验室进行检测, 采用 FACS-420 型流式细胞仪 (美国 B-D 公司) 测定检测 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ 比值。

1.2.4 预后评估 所有患者于手术后第 3、6、12、18、24、30 和 36 个月定期随访, 随访内容包括患者生存状态、死亡原因。随访终止日期为 2015 年 12 月 31 日, 终止随访指标为患者死亡或者失访, 共有 143 例 (91.1%) 患者完成随访。

1.2.5 分析指标 收集患者病历资料并进行对比分析, 具体内容包括: 性别、年龄、BMI、ASA 分级

及肿瘤 Dukes 分期;麻醉前、气腹 10 min 后、气腹 60 min 后及放气 20 min 后患者 HR、SpO₂、SBP 及 DBP 变化;恶心呕吐、躁动等麻醉并发症发生情况;术前及术后 1 个月外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ 比值;术后 3 年生存情况。

1.3 统计学方法

数据分析采用 Excel 表格和 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用单因素方差或重复测量设计的方差分析,两两比较用 LSD-*t* 检验;计数资料以率表示,比较用 χ^2 检验,两两比较校正检验水准 ($\alpha=0.0125$);相关性分析采用 Spearman 法,生存率比较采用 Log-rank χ^2 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 组患者在年龄、性别、BMI、ASA 分级及肿瘤 Dukes 分期方面比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 3 组患者术中血液动力学变化比较

3 组患者 HR、SBP、DBP 及 SpO₂ 比较,采用重复测量设计的方差分析,结果显示:①不同时间点的 HR、SBP、DBP 水平比较,差异有统计学意义 ($F=5.053$ 、 20.939 和 15.206 , $P=0.002$ 、 0.000 和 0.000),不同时间点的 SpO₂ 水平比较,差异无统计学意义 ($F=0.365$, $P=0.547$);②3 组患者 SBP、DBP 水平比较,差异有统计学意义 ($F=8.528$ 和 4.632 , $P=0.000$ 和 0.011),3 组患者 HR 和 SpO₂ 水平比较,差异无统计学意义 ($F=1.482$ 和 1.129 , $P=0.231$ 和 0.326);③3 组患者 HR、SpO₂、SBP、DBP 变化趋势比较,差异无统计学意义 ($F=1.368$ 、 0.985 、 1.509 和 1.464 , $P=0.219$ 、 0.376 、 0.225 和 0.189)。提示 EA + AHH 能有效减少患者手术过程中血压的波动。见表 2。

2.3 3 组患者麻醉并发症比较

GA 组患者恶心呕吐发生率为 39.5%,苏醒期躁动发生率为 6.7%,EA 组患者恶心呕吐发生率为 19.2%,苏醒期躁动发生率为 17.3%,EA + AHH 组患者恶心呕吐发生率为 10.4%,苏醒期躁动发生率为 2.1%。

3 组患者恶心呕吐和苏醒期躁动发生率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=11.456$ 和 7.333 , $P=0.003$ 和 0.026),提示 EA + AHH 能有效减少患者麻醉并发症的发生。

2.4 3 组患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平变化比较

3 组患者手术前外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),3 组患者术后 1 个月外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ 水平比较,差异有统计学意义 ($F=22.462$, $P=0.000$),3 组患者手术前后的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ 水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ 比例较术前均降低,其中,较之 GA 组和 EA 组,EA + AHH 组患者 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ 水平下降更明显。提示 EA + AHH 较其他麻醉方式能更好的改善 CO₂ 气腹腹腔镜下直肠癌手术患者细胞免疫功能。见表 3。

2.5 外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ 水平与患者术后 3 年死亡风险的相关性

相关性分析结果显示,外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ 水平与患者术后 3 年死亡风险呈正相关 ($r=0.251$, $P=0.002$)。见图 1。

2.6 不同麻醉方式对患者术后 3 年生存率的影响比较

3 组患者 3 年生存率比较,经 Log-rank χ^2 检验,差异有统计学意义 ($\chi^2=6.318$, $P=0.043$),提示 EA + AHH 较其他麻醉方式能更好地改善患者预后。见图 2。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	ASA 分级 (I/II 级) / 例	Dukes 分期 (A/B) / 例
GA 组 ($n=43$)	56.7 ± 10.9	27/16	24.2 ± 5.1	26/17	22/21
EA 组 ($n=52$)	58.8 ± 10.4	34/18	23.4 ± 5.5	31/21	27/25
EA + AHH 组 ($n=48$)	56.2 ± 11.6	29/17	23.5 ± 4.9	27/21	25/23
F/χ^2 值	0.831	0.086	1.074	0.191	0.009
P 值	0.438	0.958	0.344	0.909	0.996

表 2 3 组患者术中血液动力学变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	麻醉前	气腹 10 min 后	气腹 60 min 后	放气 20 min 后
GA 组 (n=43)				
HR/ (次/min)	72.1 ± 10.7	74.7 ± 9.1	75.8 ± 9.3	72.9 ± 8.8
SpO ₂ /%	99.0 ± 1.5	99.0 ± 1.3	99.0 ± 1.2	99.1 ± 1.7
SBP/mmHg	119.6 ± 7.1	122.8 ± 5.7	123.7 ± 6.9	118.9 ± 7.3
DBP/mmHg	77.5 ± 8.4	81.6 ± 7.5	83.7 ± 6.3	76.9 ± 5.1
EA 组 (n=52)				
HR/ (次/min)	73.5 ± 11.2	75.4 ± 9.8	76.8 ± 8.5	73.3 ± 8.3
SpO ₂ /%	99.2 ± 1.7	99.1 ± 1.4	99.0 ± 1.5	99.2 ± 1.4
SBP/mmHg	120.3 ± 8.4	124.9 ± 6.3	125.1 ± 5.1	119.4 ± 7.2
DBP/mmHg	80.2 ± 9.3	82.3 ± 5.8	84.5 ± 7.8	79.7 ± 6.9
EA + AHH 组 (n=48)				
HR/ (次/min)	72.8 ± 13.6	72.5 ± 10.3	73.1 ± 8.1	72.4 ± 9.2
SpO ₂ /%	99.1 ± 1.2	99.1 ± 1.4	99.1 ± 1.3	99.1 ± 1.3
SBP/mmHg	118.7 ± 9.5	119.3 ± 7.2	120.1 ± 5.8	118.5 ± 6.3
DBP/mmHg	79.6 ± 7.7	80.1 ± 6.4	80.8 ± 7.3	79.3 ± 5.8

表 3 3 组患者手术前后 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞水平比较

组别	术前	术后 1 个月	t 值	P 值
GA 组 (n=43)	3.07 ± 0.15	2.47 ± 0.38	-9.631	0.000
EA 组 (n=52)	3.09 ± 0.21	2.51 ± 0.32	-10.927	0.000
EA + AHH 组 (n=48)	3.05 ± 0.17	2.10 ± 0.26	-21.188	0.000

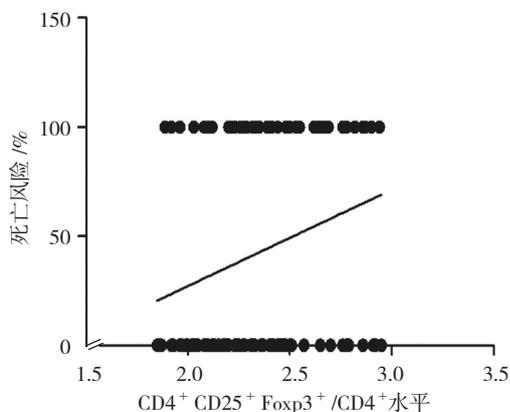


图 1 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ / CD4⁺ 水平与患者 3 年后死亡风险的相关性

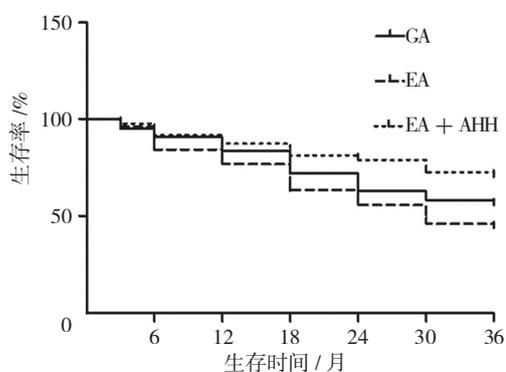


图 2 3 组患者术后生存率比较

3 讨论

直肠癌是最常见的消化道肿瘤之一，对人类危害严重。有研究表明，腹腔镜手术中 CO₂ 气腹的应用以及不同麻醉方式的选择均可能对患者机体免疫水平造成影响，进而增加肿瘤转移复发的风险，影响预后^[9-11]。因此选择更为合适的麻醉手段，改善 CO₂ 引发的全身及局部免疫功能受损对推广腹腔镜下直肠癌切除术，改善患者预后至关重要。

Treg 作为影响肿瘤细胞免疫逃逸和产生免疫耐

受的重要因子,在多种恶性肿瘤患者的外周血及肿瘤组织中呈现高表达,与肿瘤发生、发展及预后密切相关。本研究采用 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺作为 Treg 指标,探讨了不同麻醉方式对 CO₂ 气腹腔镜下直肠癌手术患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平以及预后的影响。结果显示较之单纯全身麻醉和硬膜外联合全身麻醉,术前配合使用 6% 羟乙基淀粉液进行急性高容量血液稀释(acute hypervolemic hemodilution, AHH)有助于患者术中血压的稳定,减少麻醉并发症的发生,降低术后外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平,改善预后。

由于手术中全身麻醉或腰硬联合麻醉均可阻滞交感神经,扩张组织区域内的血管,同时产生的心血管抑制作用使心脏前后负荷降低,影响回心血量,造成血压明显波动^[12]。因此,维持血流动力学稳定是保证患者安全的重要措施。AHH 是指术前快速输注一定量的晶体液或胶体液,从而使血容量保持高容状态^[13]。近期研究表明,除了能够迅速补充血容量、稳定麻醉期间血流动力学之外,术前应用 AHH 还有助于减轻机体炎症反应,改善免疫状态^[14-15]。

本研究中与 GA、EA 的麻醉方式相比较,麻醉前联合应用 AHH 对术中 HR、SpO₂ 无明显影响,但在维持血压稳定方面具有优势,气腹后血压波动小于其余两组,且能够降低麻醉并发症的发生率,减少手术及麻醉过程对患者机体的刺激。

手术创伤及麻醉过程均可使机体出现强烈的应激反应,对机体的免疫应答产生影响,使机体发生可逆性的免疫功能改变^[16]。研究报道,Foxp3⁺Treg 细胞对肿瘤的预后存在负向调节作用^[4]。本研究中,所有患者术后外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺比例较术前均减低,提示手术治疗抑制了肿瘤的发展,治疗有效;其中,术前联合应用 AHH 的患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺比例下调幅度又小于其余两组患者,分析原因可能为麻醉前联合应用 AHH 有助于缓解应激反应对机体免疫系统的影响,改善细胞免疫功能,进而提高了疗效。随后的相关性分析结果显示外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺水平与患者术后 3 年死亡风险呈正相关,与既往研究结果相一致。且随访结果显示,与 GA、EA 的麻醉方式相比较,麻醉前联合应用 AHH 有助于提高患者术后 3 年生存率,改善预后。

综上所述,术前 EA + AHH 可以改善 CO₂ 气腹腔镜手术及麻醉造成的血压波动,减少麻醉并发症

的发生,改善术后机体的细胞免疫水平,有助于提高患者术后 3 年生存率,是结直肠癌患者 CO₂ 气腹腔镜手术更合适的麻醉方法,值得在临床应用中加以推广。

参 考 文 献:

- [1] 王胜国. 不同麻醉方式应用于腹腔镜手术治疗老年直肠癌患者的效果 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(18): 214-216.
- [2] DAY A R, SMITH R V, SCOTT M J, et al. Randomized clinical trial investigating the stress response from two different methods of analgesia after laparoscopic colorectal surgery[J]. Br J Surg, 2015, 102(12): 1473-1479.
- [3] 袁友红, 邢祖民, 林春水. 影响结直肠癌手术预后因素的回顾性分析 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(17): 2912-2915.
- [4] MYLES P S, PEYTON P, SILBERT B, et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial[J]. BMJ, 2011, 342: DOI: 10.1136/bmj.d1491.
- [5] PEI L, TAN G, WANG L, et al. Comparison of combined general-epidural anesthesia with general anesthesia effects on survival and cancer recurrence: a meta-analysis of retrospective and prospective studies[J]. PLoS One, 2014, 9(12): DOI: 10.1371/journal.pone.0114667.
- [6] 唐聃, 杨伟明, 姚新生, 等. 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞水平的检测及意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5): 612-617.
- [7] 盖云竹, 孙秀威. Foxp3 在 Treg 细胞的表达与结直肠癌预后的研究进展 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2015, 29(3): 267-270.
- [8] 崇杨, 江涛, 王轩. 原发性肝癌患者射频消融术后外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞对预后的影响 [M]. 北华大学学报: 自然科学版, 2013, 14(3): 309-311.
- [9] 曹华斌, 王长华, 涂灵. 腹腔镜子宫切除术中 CO₂ 气腹对淋巴细胞免疫的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(2): 48-50.
- [10] 陈小丽, 袁淑贞, 巴静, 等. 子宫肌瘤患者腹腔镜手术 CO₂ 气腹对机体免疫功能的影响 [J]. 中国医学工程, 2015, 23(10): 52-53.
- [11] 侯铁军, 杨校贤, 孙建国, 等. 不同麻醉方法对腹腔镜结肠癌患者围术期细胞免疫及 IL-6 的影响 [J]. 中国医学工程, 2015, 23(6): 10-11.
- [12] 张孝华, 莫耀, 陈红, 等. 腰硬联合麻醉用于下腹部腹腔镜手术的临床观察 [J]. 中华实用医药杂志, 2014(31): 175.
- [13] 杨付星, 施冬生. 羟乙基淀粉与聚明胶肽用于全麻开胸手术中进行急性高容量血液稀释的对比研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(3): 319-321.
- [14] 夏雷, 王美美. 急性高容量血液稀释联合硬膜外阻滞用于妇科肿瘤患者手术 32 例 [J]. 中国药业, 2010, 19(1): 56-57.
- [15] ZENG K, LI Y, LIANG M, et al. The influence of goal-directed fluid therapy on the prognosis of elderly patients with hypertension and gastric cancer surgery[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 2113-2119.
- [16] 黄凌颀, 王静宇, 曾宾, 等. 不同麻醉方法对胃肠道肿瘤手术病人免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(27): 5271-5273.

(李科 编辑)