

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.26.018

文章编号: 1005-8982(2017)26-0087-05

## 不同麻醉方法对卵巢癌患者围手术期 T 淋巴细胞亚群含量和 IL-2 水平的影响

王必铭, 郑翔

(浙江省临海市第一人民医院 麻醉科, 浙江 临海 317000)

**摘要:目的** 探讨不同麻醉方法对卵巢癌患者围手术期 T 淋巴细胞亚群含量和白细胞介素 2(IL-2)水平的影响。**方法** 选取 2013 年 1 月 -2016 年 12 月该院行卵巢癌根治术的 160 例患者作为研究对象,根据随机数字法分为全身麻醉组和硬膜外麻醉组,每组 80 例。测量两组患者的外周血 T 淋巴细胞亚群含量及其相关细胞因子 IL-2 水平。**结果** 全身麻醉组与硬膜外麻醉组患者年龄、体重、手术时间、术中出血量、输液量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。不同时间的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平有差异( $P<0.05$ );全身麻醉组的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平低于硬膜外麻醉组( $P<0.05$ );全身麻醉组和硬膜外麻醉组的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 变化趋势有差异( $P<0.05$ )。不同时间的 IL-2 水平有差异( $P<0.05$ );全身麻醉组的 IL-2 水平低于硬膜外麻醉组( $P<0.05$ );全身麻醉组和硬膜外麻醉组的 IL-2 水平变化趋势有差异( $P<0.05$ )。**结论** 硬膜外麻醉可减轻其对卵巢癌根治术患者围手术期细胞免疫功能的抑制作用。

**关键词:** 全身麻醉;硬膜外麻醉;卵巢癌;细胞免疫

**中图分类号:** R737.31

**文献标识码:** A

## Effects of different anesthesia methods on perioperative T lymphocyte subsets and IL-2 level in ovarian cancer patients

Bi-ming Wang, Xiang Zheng

(Department of Anesthesiology, Linhai First People's Hospital, Linhai, Zhejiang 317000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of different anesthesia methods on perioperative T lymphocyte subsets and IL-2 level in ovarian cancer patients. **Methods** A total of 160 patients with ovarian cancer who underwent radical surgery in our hospital from January 2013 to December 2016 were selected as the subjects and divided into general anesthesia group and epidural anesthesia group according to the random number method, each group had 80 cases. The levels of peripheral blood T lymphocyte subsets and IL-2 were measured in the two groups. **Results** There was no significant difference in age, body weight, operation time, intraoperative blood loss or infusion volume between the general anesthesia group and the epidural anesthesia group ( $P>0.05$ ). The levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were different at different time points ( $P<0.05$ ). The levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the general anesthesia group were lower than those in the epidural anesthesia group ( $P<0.05$ ). The change trends of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the general anesthesia group and the epidural anesthesia group were different ( $P<0.05$ ). There were differences in the IL-2 levels at different time points ( $P<0.05$ ). The level of IL-2 in the general anesthesia group was lower than that in the epidural anesthesia group ( $P<0.05$ ). There was significant difference in the change of IL-2 between the general anesthesia group and the epidural anesthesia group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Epidural anesthesia has less inhibitory effect on perioperative cellular immune function in patients with ovarian cancer radical surgery.

**Keywords:** general anesthesia; epidural anesthesia; ovarian cancer; cellular immunity

卵巢癌为女性恶性肿瘤之一,卵巢癌根治术是卵巢癌的主要治疗方法,但经腹部卵巢癌涉及部位比较多,手术时间长,手术创伤大,对身体造成的创伤比较大,且术后疼痛可引起全身应激反应,过度的应激反应对机体免疫功能具有抑制作用<sup>[1]</sup>。麻醉方法对机体应激反应和免疫功能的影响是可逆的、暂时的,选择对围手术期免疫反应影响比较小的麻醉方法,对恶性肿瘤患者的术后康复具有积极作用<sup>[2-3]</sup>。本文对卵巢癌根治术患者采用全身麻醉和硬膜外麻醉,观察 2 种麻醉方法对围手术期细胞免疫功能的影响,为临床治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2013 年 1 月 -2016 年 12 月在浙江省临海市第一人民医院行卵巢癌根治术的 160 例患者作为研究对象。其中,年龄 37 ~ 66 岁,体重 44 ~ 68 kg,美国麻醉医师协会 I、II 级,根据随机数字法分为全身麻醉组和硬膜外麻醉组,每组 80 例。两组患者签署知情同意书,均经本院伦理委员会审批。

**1.1.1 纳入标准** 所有患者经病理证实为卵巢癌患者,首次进行卵巢癌手术,均进行卵巢癌根治术者,术前未进行放疗,资料完整,自愿参与研究。

**1.1.2 排除标准** 围手术期有输血,高血压,精神疾病,其他恶性肿瘤,免疫性疾病及内分泌性疾病,严重肝肾功能异常,长期服用镇痛药。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 麻醉方法** ①全身麻醉组:患者采用丙泊酚 1.5 mg/kg、芬太尼 2 ~ 3  $\mu$ g/kg、咪唑安定 0.05 mg/kg 和维库溴铵 0.12 mg/kg 静脉诱导。气管插管后,持续泵注丙泊酚、瑞芬太尼,同时静脉间断注射维库溴铵以维持麻醉深度。全身麻醉过程中麻醉深度以脑电双频指数检测,麻醉深度指数维持在 45 ~ 55;②硬膜外麻醉组:T<sub>12</sub> ~ L<sub>1</sub> 和 L<sub>2-3</sub> 椎间隙硬膜外穿刺成功后 T<sub>12</sub> ~ L<sub>1</sub> 向上置管 3 cm, L<sub>2-3</sub> 向上置管 4 cm,回抽无脑脊液及血液时,注入 0.5% 罗哌卡因 5 ~ 10 ml,麻醉

平面控制在 T<sub>4</sub> ~ T<sub>6</sub>。手术过程中,间隔 1 h 于硬膜外腔内注入 5 ml 局部麻醉药物,并辅助给予芬太尼 1  $\mu$ g/kg、咪唑安定 0.05 mg/kg 间断静脉注射。

**1.2.2 血液标本采集** 分别于麻醉前、麻醉 2 h、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 抽取外周静脉血,用于细胞免疫功能及其相关细胞因子白细胞介素 2 (Interleukin-2, IL-2) 水平测定。

**1.2.3 外周血 T 淋巴细胞亚群测定** 采用流式细胞仪测定外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 含量。Cellios 流式细胞仪购自美国 Beckman 公司,流式细胞仪检测试剂均购自美国 BD 公司。

**1.2.4 血清 IL-2 水平测定** 采用 ELISA 法测定血清 IL-2 水平。ELISA 试剂盒购自武汉三鹰公司,批号 520013007。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,用 *t* 检验或重复测量设计的方差分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

全身麻醉组和硬膜外麻醉组患者年龄、体重、手术时间、术中出血量、输液量比较,经 *t* 检验,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

### 2.2 两组患者淋巴细胞亚群比较

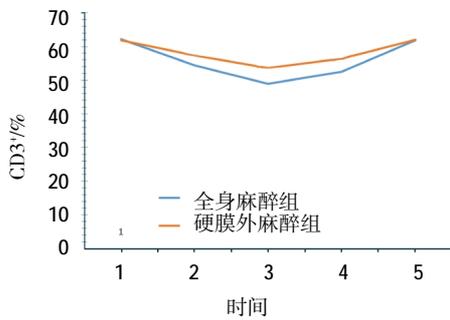
全身麻醉组与硬膜外麻醉组麻醉前、麻醉 2 h、术后 1 d、术后 3 d 的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平有差异 (*F* = 35.426、28.435 和 41.243,均 *P* = 0.000);②全身麻醉组和硬膜外麻醉组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平有差异 (*F* = 65.324、57.427 和 66.429,均 *P* = 0.000),全身麻醉组麻醉 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平低于硬膜外麻醉组;③全身麻醉组和硬膜外麻醉组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 变化趋势有差异 (*F* = 21.425、18.536 和 19.264,均 *P* = 0.000)。见表 2 和图 1 ~ 5。

表 1 两组患者一般情况比较 (*n* = 80,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 年龄 / 岁           | 体重 / kg          | 手术时间 / min         | 术中出血量 / ml         | 输液量 / ml             |
|------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| 全身麻醉组      | 52.47 $\pm$ 6.58 | 65.52 $\pm$ 7.68 | 189.43 $\pm$ 11.53 | 214.54 $\pm$ 23.58 | 2314.35 $\pm$ 154.37 |
| 硬膜外麻醉组     | 53.14 $\pm$ 6.23 | 66.07 $\pm$ 6.95 | 191.24 $\pm$ 12.05 | 211.39 $\pm$ 21.37 | 2342.17 $\pm$ 148.64 |
| <i>t</i> 值 | 1.088            | 0.932            | 1.213              | 0.939              | 0.498                |
| <i>P</i> 值 | 0.278            | 0.314            | 0.208              | 0.349              | 0.512                |

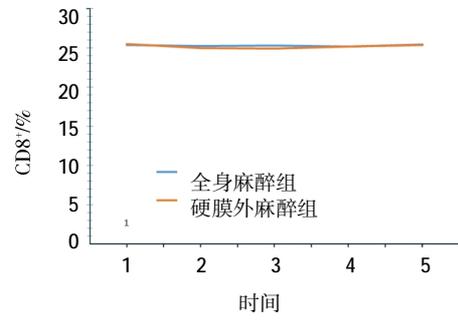
表 2 两组患者淋巴细胞亚群比较 (n=80,% $\bar{x}\pm s$ )

| 组别     | 免疫指标                               | 麻醉前          | 麻醉 2 h       | 术后 1 d       | 术后 3 d       | 术后 7 d       |
|--------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 全身麻醉组  | CD3 <sup>+</sup>                   | 62.14 ± 7.68 | 54.36 ± 6.57 | 48.98 ± 6.72 | 52.46 ± 6.42 | 61.93 ± 7.92 |
|        | CD4 <sup>+</sup>                   | 42.02 ± 6.13 | 31.28 ± 6.84 | 26.32 ± 5.98 | 31.27 ± 6.31 | 41.88 ± 6.19 |
|        | CD8 <sup>+</sup>                   | 25.41 ± 2.32 | 25.27 ± 2.17 | 25.33 ± 2.15 | 25.16 ± 2.37 | 25.48 ± 2.19 |
|        | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | 1.65 ± 0.18  | 1.24 ± 0.14  | 1.04 ± 0.07  | 1.24 ± 0.16  | 1.64 ± 0.22  |
| 硬膜外麻醉组 | CD3 <sup>+</sup>                   | 61.87 ± 7.92 | 57.43 ± 7.21 | 53.66 ± 6.47 | 56.37 ± 6.38 | 62.08 ± 8.03 |
|        | CD4 <sup>+</sup>                   | 41.93 ± 5.78 | 34.85 ± 7.21 | 31.16 ± 6.34 | 34.24 ± 6.57 | 41.69 ± 5.97 |
|        | CD8 <sup>+</sup>                   | 25.53 ± 2.17 | 24.98 ± 2.31 | 24.94 ± 2.22 | 25.18 ± 2.34 | 25.36 ± 2.35 |
|        | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | 1.64 ± 0.32  | 1.40 ± 0.24  | 1.25 ± 0.02  | 1.36 ± 0.11  | 1.64 ± 0.43  |



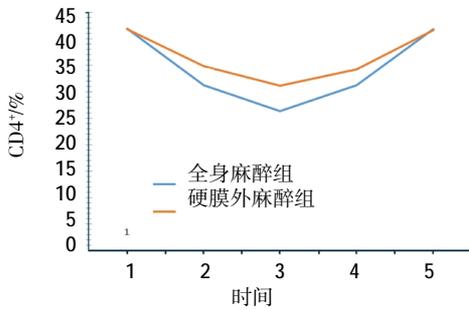
1:麻醉前;2:麻醉 2 h;3:术后 1 d;4:术后 3 d;5:术后 7 d

图 1 全身麻醉组和硬膜外麻醉组 CD3<sup>+</sup> 变化趋势



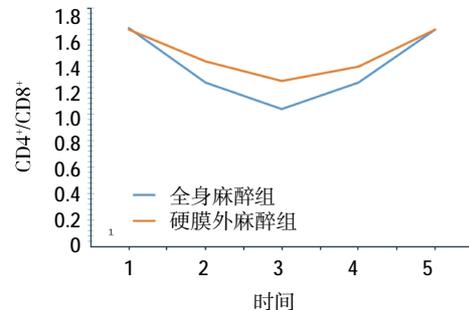
1:麻醉前;2:麻醉 2 h;3:术后 1 d;4:术后 3 d;5:术后 7 d

图 3 全身麻醉组和硬膜外麻醉组 CD8<sup>+</sup> 变化趋势



1:麻醉前;2:麻醉 2 h;3:术后 1 d;4:术后 3 d;5:术后 7 d

图 2 全身麻醉组和硬膜外麻醉组 CD4<sup>+</sup> 变化趋势



1:麻醉前;2:麻醉 2 h;3:术后 1 d;4:术后 3 d;5:术后 7 d

图 4 全身麻醉组和硬膜外麻醉组 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 变化趋势

2.3 两组患者细胞免疫相关细胞因子比较

全身麻醉组与硬膜外麻醉组麻醉前、麻醉 2 h、

术后 1 d、术后 3 d 的 IL-2 水平比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间的 IL-2 水平有

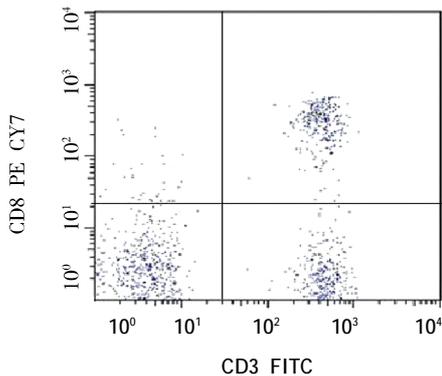
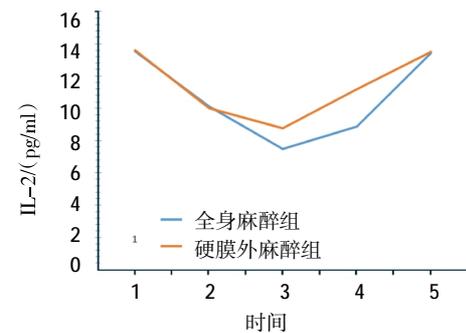


图 5 流式细胞仪检测图



1:麻醉前;2:麻醉 2 h;3:术后 1 d;4:术后 3 d;5:术后 7 d

图 6 全身麻醉组和硬膜外麻醉组 IL-2 变化趋势

差异 ( $F=23.425, P=0.000$ ); ②全身麻醉组和硬膜外麻醉组 IL-2 水平有差异 ( $F=38.241, P=0.000$ ), 全身麻醉组麻醉 IL-2 水平低于硬膜外麻醉组; ③全身麻

醉组和硬膜外麻醉组 IL-2 水平变化趋势有差异 ( $F=11.425, P=0.000$ )。见表 3 和图 6。

表 3 两组患者 IL-2 水平比较 ( $n=80, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 麻醉前          | 麻醉 2 h       | 术后 1 d      | 术后 3 d       | 术后 7 d       |
|--------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| 全身麻醉组  | 13.53 ± 2.46 | 10.12 ± 4.36 | 7.47 ± 4.01 | 8.89 ± 3.94  | 13.42 ± 2.53 |
| 硬膜外麻醉组 | 13.61 ± 2.52 | 10.03 ± 4.42 | 8.78 ± 4.27 | 11.18 ± 4.06 | 13.49 ± 2.47 |

### 3 讨论

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 对女性患者的健康造成严重危害, 手术治疗是卵巢癌的首选治疗方法。手术创伤和麻醉对机体非特异性免疫功能具有抑制作用。恶性肿瘤患者在受到手术创伤等刺激时, 机体可产生一系列神经内分泌改变, 手术应激引起的神经内分泌改变对细胞免疫具有抑制作用, 增加围手术期恶性肿瘤细胞转移的风险<sup>[4-5]</sup>; 且术后疼痛刺激传达到中枢神经系统也对细胞免疫产生抑制作用, 应激反应引起的儿茶酚胺、前列腺素、内源性皮质类固醇激素的增加也引起免疫系统功能紊乱<sup>[6-8]</sup>。

在人体胚胎期和初生期, 骨髓中前 T 细胞或多能干细胞迁移至胸腺内, 在胸腺激素的作用下, 分化成为具有免疫活性的 T 细胞, 成熟 T 细胞经血液分布到外周免疫器官, 并经血液、淋巴管、组织液等再循环发挥细胞免疫功能<sup>[9-10]</sup>。CD3<sup>+</sup> 分子是鉴定 T 细胞的重要标志, CD4<sup>+</sup> 分子对 T 细胞亚群具有鉴别作用, CD8<sup>+</sup> 分子分布在杀伤性 T 淋巴细胞和抑制性 T 淋巴细胞表面, 在 T 细胞亚群鉴别中具有重要作用, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 是重要的免疫参数, 其比值降低预示患者患严重疾病或者疾病预后不良<sup>[11-13]</sup>。本文对全身麻醉和硬膜外麻醉对卵巢癌患者围手术期细胞免疫功能的影响进行研究, 结果发现, 两组患者麻醉 2 h、术后 1 d、术后 3 d 时 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平降低, 术后 7 d 时 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 恢复至麻醉前水平; 两组患者麻醉 2 h、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 时 CD8<sup>+</sup> 水平与麻醉前比较无差异; 全身麻醉组麻醉 2 h、术后 1 d、术后 3 d 时 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平低于硬膜外麻醉组, 两组术后 7 d 时 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平比较无差异。由此可见, 卵巢癌的手术和麻醉对围手术期细胞免疫具有不同程度的抑制作用, 该抑制作用为一过性的, 其中硬膜外麻醉对围手术期细胞免疫的抑制作用较全身麻醉小, 原因可

能为全身麻醉大量全麻药对机体的影响比较大, 且气管插管作为有害刺激, 增加术中应激反应, 而硬膜外麻醉对机体的影响比较小, 且无气管插管刺激<sup>[14]</sup>。

IL-2 是促进 T 淋巴细胞增殖、分化、成熟的主要细胞因子, 由活化的 T 细胞产生<sup>[15-16]</sup>, 本研究对全身麻醉和硬膜外麻醉对卵巢癌患者围手术期 IL-2 水平的影响进行研究, 结果发现, 两组患者麻醉 2 h、术后 1 d、术后 3 d 时 IL-2 水平下降, 术后 7 d 时 IL-2 水平恢复至麻醉前水平; 全身麻醉组麻醉术后 3 d 时 IL-2 水平低于硬膜外麻醉组, 麻醉前、麻醉 2 h、术后 1 d、术后 7 d 时两组 IL-2 水平无差异。由此可见, 卵巢癌的手术和麻醉可降低围手术期 IL-2 水平, 其中全身麻醉患者血清 IL-2 水平下降较硬膜外麻醉患者显著, 表明硬膜外麻醉对 T 淋巴细胞相关因子 IL-2 水平的影响比较小, 有利于维持细胞因子水平的稳定, 从而维持细胞免疫功能平衡。

### 参 考 文 献:

- [1] WOUTERS M C, KOMDEUR F L, WORKEL H H. Treatment regimen, surgical outcome, and t-cell differentiation influence prognostic benefit of tumor-infiltrating lymphocytes in high-grade serous ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(3): 714-724.
- [2] XU Y, SUN Y, CHEN H, et al. Effects of two different anesthetic methods on cellular immunity of patients after liver cancer resection[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(4): 1099-1106.
- [3] 朱韵甜, 陈亦蛟, 周大春, 等. 不同麻醉及镇痛方法对肺癌根治术患者细胞免疫功能的影响[J]. 浙江医学, 2014, 36(20): 1674-1676.
- [4] SUN H Z, SONG Y L, WANG X Y. Effects of different anesthetic methods on cellular immune and neuroendocrine functions in patients with hepatocellular carcinoma before and after surgery[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(6): 1175-1182.
- [5] WANG X T, LV M, GUO H Y. Effects of epidural block combined with general anesthesia on antitumor characteristics of T helper cells in hepatocellular carcinoma patients[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(1): 67-77.
- [6] 龚小芳. 全麻复合硬膜外麻醉对肺癌根治术患者细胞免疫功能的影响

- 影响[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(2): 211-213.
- [7] ZHAO J, MO H. The impact of different anesthesia methods on stress reaction and immune function of the patients with gastric cancer during peri-operative period[J]. J Med Assoc Thai, 2015, 98(6): 568-573.
- [8] 赵运龙. 全身麻醉复合硬膜外麻醉对腹腔镜胆囊切除术患者术后免疫功能、应激状态及凝血功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(5): 676-679.
- [9] GUAN C, LI J, XU P, et al. Composite primary breast diffuse large B-cell lymphoma and T lymphoblastic leukemia/lymphoma: report of a case and review of literature [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 9629-9637.
- [10] KAKINOKI Y, HASHIGUCHI J, ISHIO T, et al. CD20-positive primary gastric T-cell lymphoma poorly responding to initial treatment with rituximab plus CHOP, and a literature review[J]. Int J Hematol, 2015, 102(6): 702-708.
- [11] YAMASHITA T, KASAHARA K, EMOTO T, et al. Intestinal immunity and gut microbiota as therapeutic targets for preventing atherosclerotic cardiovascular diseases[J]. Circ J, 2015, 79(9): 1882-1890.
- [12] YANG X, SUN B, WANG H, et al. Increased serum IL-10 in lupus patients promotes apoptosis of T cell subsets via the caspase-8 pathway initiated by Fas signaling[J]. J Biomed Res, 2015, 29(3): 232-240.
- [13] XIAO Z, NI Y, YIN G, et al. Mantle cell lymphoma concurrent with T-large granular lymphocytic leukemia: report of a case and review of literature[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 3365-3369.
- [14] 李春霞, 杨慧, 李春阳, 等. 不同麻醉方法对宫颈癌手术患者免疫功能的影响[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(9): 1398-1400.
- [15] BALLESTEROS-TATO A. Beyond regulatory T cells: the potential role for IL-2 to deplete T-follicular helper cells and treat autoimmune diseases[J]. Immunotherapy, 2014, 6(11): 1207-1220.
- [16] ROSENBERG S A. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer[J]. J Immunol, 2014, 192(12): 5451-5458.

(童颖丹 编辑)