

# 舒芬硬膜外术后镇痛对免疫系统保护作用的观察

张丽荣, 孙德峰

(大连医科大学 附属第一医院 麻醉科, 辽宁 大连 116011)

**摘要:** [目的] 观察舒芬硬膜外术后镇痛对免疫系统的影响。[方法] 采取双盲、对照、随机法, 将40个入选病人分为两组, 即病人自控静脉镇痛组(PCIA; 吗啡3 mg/15 min)和病人自控硬膜外镇痛组(PCEA; 0.125% 罗哌卡因 + 舒芬太尼1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 基础量12 mL/h, 追加量5 mL/15 min)。测定反映免疫功能特征的循环细胞素、C-反应蛋白(CRP)、皮质醇以及免疫细胞表面受体表达等。[结果] PCEA组与PCIA组相比, 循环细胞因子和应激反应指标(如CRP和皮质醇)等均无变化。单核细胞数和人白细胞抗原-DR、CD86、CD71表达差异也无显著性意义。术后B淋巴细胞和T-辅助细胞在PCEA组有明显减少。PCEA组与PCIA组相比, 自然杀伤细胞也明显减少。[结论] PCEA明显参与特异性免疫功能, 并且能减弱与抗感染有关淋巴细胞的抑制作用, 即对免疫系统有保护作用。

**关键词:** 病人自控硬膜外镇痛; 病人自控静脉镇痛; 免疫功能

中图分类号: R614.4+2

文献标志码: A

文章编号: 1671-7295(2012)03-0277-04

## Clinical observation of the effects of sufentanil epidural pain therapy on immune functions

ZHANG Li-rong, SUN De-feng

(Department of Anesthesia, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 110611, China)

**Abstract:** [Objective] To observe the effects of sufentanil epidural pain therapy on immune functions. [Methods] In a randomized, controlled, double-blinded prospective trial, 40 patients received either conventional patient-controlled IV analgesia (PCIA; morphine 3 mg/15 min) or patient-controlled epidural analgesia (PCEA; 0.125% ropivacaine plus sufentanil 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  at a base rate of 12 mL/h and bolus application of 5 mL/15 min). Circulating cytokines, C-reactive protein (CRP), cortisol, and cell-surface receptor expression of immune cells were measured perioperatively to characterize immunological functions. [Results] PCEA, compared with PCIA, had no influence on altered levels of circulating cytokines or indicators of the stress response (CRP and cortisol). Also, no significant difference was found in monocyte numbers or their human leukocyte antigen-DR, CD86, or CD71 expression. In contrast, the postoperative decrease in B lymphocytes and T-helper cells was significant in the PCEA group. Natural killer cells decreased significantly in patients receiving PCEA compared with PCIA. [Conclusions] Epidural analgesia influences the specific rather than the innate immune system and potentially blunts the postsurgical lymphocyte depression, which is relevant for infectious resistance.

**Key words:** patient-controlled epidural analgesia; patient-controlled IV analgesia; immune functions

手术常伴有全身性炎症反应和疼痛, 一般在术后1周炎症反应才表现出免疫抑制现象。普遍认为术后疼痛会通过中枢神经系统和免疫系统的相互作用减弱免疫功能<sup>[1]</sup>。手术期间被激活的下丘脑-

垂体-肾上腺皮质轴和交感-肾上腺轴是免疫反应的重要调节者。硬膜外麻醉通过传入神经阻滞能降低术后神经内分泌的应激反应。免疫功能与先天性、后天性免疫系统细胞功能和循环炎性介质有关。

对侵袭微生物的反应包括先天性(自然性)反应和获得性(适应性)反应。先天性反应主要由吞噬细胞(中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞)等参与。获得性反应与特异性抗原 B 和 T 细胞表面受体接触到抗体时是否发生增生有关。循环细胞功能的改变可用描述其标记蛋白表达的变化来表示。这种改变主要是由于中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞的变化。本研究旨在通过测定硬膜外镇痛对单核细胞与淋巴细胞免疫功能的影响,以进一步确定术后镇痛对细胞免疫功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采取双盲、对照、随机法,将 40 例病人分为病人自控式硬膜外镇痛(PCIA)组和病人自控式静脉镇痛(PCEA)组。入选标准:ASA 分级为 I/II,年龄 > 18 岁,无先前肺部疾病(通过临床检查、胸片、肺功和血气分析判断),无胰岛素依赖性糖尿病,无临床相关脑血管和肝肾疾病的腰椎手术者。术前有感染者(如白细胞(WBC)计数 > 1200/ $\mu\text{L}$ 、体温 > 38 $^{\circ}\text{C}$ 、CRP > 5 mg/dL),术前连续 7 d 服过环氧化酶抑制剂、血小板抑制物者,以及不能用 PCIA 者均被除外。急诊手术者也被排除。

### 1.2 研究方法

术前 1 h 口服安定 0.1 mg/kg,麻醉方法采用常规全麻。麻醉诱导为芬太尼 100 ~ 150  $\mu\text{g}$ ,异丙酚 2 ~ 3 mg/kg,和阿曲库胺 0.1 ~ 0.15 mg/kg。然后持续泵注异丙酚 2 ~ 8 mg/(kg · h)和阿曲库胺 0.03 mg/(kg · h),芬太尼根据需要追加。实施人工呼吸,维持呼气末二氧化碳压( $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ )35 ~ 45 mmHg。

术中由术者将硬膜外导管明视下置于 L<sub>1-2</sub>或 L<sub>2-3</sub>或 L<sub>3-4</sub>的硬膜外腔 3 cm。手术结束前 30 min,对入选者静注芬太尼 100  $\mu\text{g}$ 。气管拔管后待病人没有感觉运动障碍后,随机开始硬膜外或静脉镇痛。两组病人自控系统锁定时间均为 15 min。PCEA 组,罗哌卡因 0.125% + 舒芬太尼(宜昌人福)1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,背景剂量为 12 mL/h,追加量 5 mL。PCIA 组,吗啡 2.0 mg/mL,没有背景剂量,追加量 3 mg。硬膜外导管在术后第 4 天早晨拔除。以视觉模拟痛觉评分(VAS)分别在手术当日、术后第 1 天、第 2 天、第 3 天测定镇痛效果,即由 0 分(无痛)到 10 分(无法忍受的痛)。分别于术前(T0)、手术开始瞬间(T1)、术后晨起第 1 天(T2)、第 3 天(T3)、第 7 天

(T4)采血。样本的血浆和血清立即储存在 - 80 $^{\circ}\text{C}$  留待以后分析。测定血清中 IL - 6, IL - 8, IL - 10, MCP - 1, MIF 和 TNF -  $\alpha$ 。测定 WBC 计数。测定人白细胞抗原(HLA) - DR。

入选者年龄、性别等基本情况差异无统计学意义,具有可比性。术式均为脊椎 1 或 2 个水平脱位的腹背复位(表 1)。

表 1 两组病人基本特征

Tab 1 Patient's features

	PCEA 组	PCIA 组
性别(男/女)	11/9	10/10
年龄(岁)	24 ~ 63	20 ~ 66
身高(cm)	156 ~ 185	154 ~ 183
体重(kg)	55 ~ 99	51 ~ 100
ASA 分级(I/II)	12/8	11/9
手术时间(min)	155 ~ 385	125 ~ 420
麻醉时间(min)	225 ~ 465	190 ~ 505

### 1.3 统计学方法

用 SPSS 软件进行统计分析。数据以均数  $\pm$  标准差表示,组间病人特征性差异检验采用方差分析。根据排列重复测量方差分析免疫功能标记物(细胞素、细胞数、表面受体、CRP 和皮质醇)在不同时间的差异。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

PCIA 组,平均痛觉评分为术后 2 h 1.8  $\pm$  1.9,术后第 1 天 1.7  $\pm$  1.9,术后第 2 天 1.8  $\pm$  2.2,术后第 3 天 1.4  $\pm$  1.5。PCEA 组,平均痛觉评分为术后 2 h 0.0  $\pm$  0.1(与 PCIA 组相比, $P < 0.05$ ),术后第 1 天 0.4  $\pm$  0.1,术后第 2 天 0.1  $\pm$  0.4(与 PCIA 组相比, $P < 0.05$ ),术后第 3 天 0.4  $\pm$  1.1(与 PCIA 组相比, $P < 0.05$ )。

循环 IL - 6, IL - 8, IL - 10, MCP - 1, 皮质醇和 CRP 均增加,但两组间差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),与 T0 比( $P < 0.05$ )。手术期间两组的 MIF 和 TNF -  $\alpha$  均无增加(表 2)。

两组中性粒细胞和单核细胞在术后早期显著增加( $P < 0.01$ ),组间差异无显著性意义。而淋巴细胞数降低(两组内各时间点相比, $P < 0.01$ )并在 T4 时恢复,组间差异无显著性意义。单核细胞的 CD86 也降低(两组内各时间点相比, $P < 0.01$ ),但 PCEA 组先恢复。活性标记物 CD71(转铁蛋白受体)持续

表2 手术期间循环细胞素、化学活化素、皮质醇水平

Tab 2 Circulating cytokines, C - reactive protein (CRP), cortisol during operation

( $\bar{x} \pm s$ )

	T0(术前)	T1(2 h)	T2(1 d)	T3(3 d)	T4(7 d)
IL-6(pg/mL)					
PCIA	4 ± 3 <sup>1)</sup>	164 ± 33	317 ± 16	39 ± 7	9 ± 3
PCEA	4 ± 3 <sup>1)</sup>	109 ± 13	262 ± 35	59 ± 9	8 ± 2
IL-8(pg/mL)					
PCIA	12 ± 1 <sup>1)</sup>	24 ± 4	18 ± 0	14 ± 1	15 ± 1
PCEA	11 ± 1 <sup>1)</sup>	19 ± 2	17 ± 1	16 ± 1	16 ± 2
IL-10(pg/mL)					
PCIA	4 ± 0 <sup>1)</sup>	21 ± 7	17 ± 3	6 ± 0	4 ± 0
PCEA	4 ± 0 <sup>1)</sup>	20 ± 5	20 ± 7	6 ± 1	4 ± 0
MCP-1(pg/mL)					
PCIA	189 ± 15	729 ± 260	460 ± 58	204 ± 17	272 ± 22
PCEA	180 ± 15	527 ± 93	373 ± 40	241 ± 36	213 ± 16
MIF(pg/mL)					
PCIA	300 ± 183	312 ± 174	316 ± 168	368 ± 182	376 ± 186
PCEA	156 ± 70	186 ± 80	173 ± 78	155 ± 51	172 ± 75
TNF-α(pg/mL)					
PCIA	5 ± 1	4 ± 1	5 ± 1	8 ± 1	5 ± 1
PCEA	7 ± 1	6 ± 1	6 ± 0	10 ± 1	9 ± 1
皮质醇(nmol/L)					
PCIA	106 ± 12 <sup>1)</sup>	121 ± 17	148 ± 16	154 ± 17	151 ± 13
PCEA	97 ± 8 <sup>1)</sup>	92 ± 14	160 ± 21	165 ± 17	155 ± 13
CRP(mg/dL)					
PCIA	0.7 ± 1.1 <sup>1)</sup>	ND	9.4 ± 4.4	15.7 ± 8	6.1 ± 4.7
PCEA	0.5 ± 0.5 <sup>1)</sup>	ND	9.1 ± 3.1	14.0 ± 5	4.2 ± 4.0

IL: 白介素; MCP 单核细胞化学吸引蛋白; MIF: 巨噬细胞移动抑制因子; TNF: 肿瘤坏死因子; CRP: C-反应蛋白; PCEA: 病人自控式硬膜外镇痛; PCIA: 病人自控式静脉镇痛; ND: 没做; 1) 与其他时间比较,  $P < 0.05$ , 测定范围以下值定为 0

增加(两组内各时间点相比,  $P < 0.01$ ), 组间无差异(表 3)。B 细胞(CD19<sup>+</sup> 淋巴细胞)在 PCIA 组轻微降低, T 细胞(CD3<sup>+</sup> 淋巴细胞)在两组均降低(与每组每一时间点比,  $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

TNF-α 是炎性反应的早期调节介质之一, 术后全身的 TNF-α 缺乏可能表明炎性反应不是由于感染或细菌激发的反应所致。因为 IL-6 在手术部位生成, 因此进入全身循环的该介质浓度与组织损伤的严重性有关<sup>[2]</sup>。它对免疫系统的影响包括免疫抑制反应和疼痛调节<sup>[3]</sup>。本研究中组间差异无显著性意义, 这进一步证实了以往的资料。

IL-8 是中性粒细胞化学吸引剂和活化剂; MCP-1 是强单核细胞/巨噬细胞化学吸引剂, 可在隐蔽的椎间盘局部生成。本研究硬膜外镇痛对术后

MCP-1 的释放无影响。这表明该单核细胞化学增强的触发与组织损伤的程度可能有关。

尽管硬膜外镇痛能使皮质醇水平降低, 但对术后皮质醇水平无影响; 这表明皮质醇的触发是在手术期间被激发的, 对于痛觉降低无影响。单核细胞和淋巴细胞表型与术后免疫抑制相关。两组相比没有明显不同。

一般认为应激所致免疫学改变包括 CD4/CD8 比值降低以及 NK 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞数增加。PCEA 组明显地表现出较大的 CD4/CD8 比值。瞬间的急性疼痛能增强 NK 细胞活性<sup>[4]</sup>。在本研究中硬膜外镇痛组 NK 细胞数减少, 可能是硬膜外镇痛的原因。手术刺激和疼痛可引起术后淋巴细胞凋亡加速<sup>[5]</sup>。这种淋巴细胞的加速损耗可能与术后感染并发症有关。因此硬膜外镇痛对淋巴细胞功能的保护可能有助于提高术后抗感染能力。

表3 手术期间免疫细胞类型和活化标记物

Tab 3 Cell - surface receptor expression of immune cells during operation

( $\bar{x} \pm s$ )

	T0(术前)	T2(1 d)	T3(3 d)	T4(7 d)
中性粒细胞 (cells/nL)				
PCIA	3.7 ± 0.3	9.2 ± 0.6	8.1 ± 0.7	6.0 ± 0.7 <sup>1)</sup>
PCEA	3.3 ± 0.3	8.5 ± 0.5	6.9 ± 0.4	6.3 ± 0.6
单核细胞 (cells/nL)				
PCIA	0.38 ± 0.04	0.69 ± 0.08	0.59 ± 0.06	0.60 ± 0.07
PCEA	0.34 ± 0.03	0.81 ± 0.09	0.64 ± 0.05	0.53 ± 0.05
淋巴细胞 (cells/nL)				
PCIA	1.7 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.7 ± 0.2 <sup>1)</sup>
PCEA	1.6 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.9 ± 0.2
HLA - DR (%)				
PCIA	88 ± 4	50 ± 5	56 ± 4	73 ± 5 <sup>1)</sup>
PCEA	86 ± 4	48 ± 4	62 ± 4	77 ± 4
CD86 (%)				
PCIA	92 ± 4	56 ± 3	77 ± 5	83 ± 4 <sup>1)</sup>
PCEA	93 ± 7	58 ± 6	83 ± 5	91 ± 4
CD71 (%)				
PCIA	6.7 ± 3	10.9 ± 3	31.9 ± 7	41.4 ± 7 <sup>1)</sup>
PCEA	2.4 ± 1	3.6 ± 1	30.3 ± 7	44.6 ± 9

PCEA:病人自控式硬膜外镇痛;PCIA:病人自控式静脉镇痛;HLA:人白细胞抗原;CD:差异因子集合簇;1)与PCEA组比较, $P < 0.05$

本研究证实了PCEA与PCIA相比,硬膜外镇痛对单核细胞活性和循环细胞因子无影响,而且影响了淋巴细胞的分布,增加了术后CD4/CD8比值和B细胞数,降低了NK细胞数。因此,术后镇痛尤其是PCEA对于调节病人全身免疫反应很重要。硬膜外镇痛对淋巴细胞凋亡的减弱很可能与提高术后抗感染有关。PCEA明显参与特异性免疫功能,并且能潜在地减弱与抗感染有关淋巴细胞的抑制。即对免疫系统有保护作用。

#### 参考文献:

[1] Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states [J]. *Physiol Rev*, 2008, 82:981 - 1011.

[2] De jongh RF, Vissers KC, Meert TF, et al. The role of interleukin - 6 in nociception and pain [J]. *Anesth Analg*, 2009, 96:1096 - 1103.

[3] Volk T, Dopfner U, Schmutzler M, et al. Stress induced IL - 10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery [J]. *Cytokine* 2009, 24:237 - 243.

[4] Gasparoni A, Ciardelli L, De Amici D, et al. Effect of general and epidural anaesthesia on thyroid hormones and immunity in neonates [J]. *Paediatr anaesth*, 2008, 12:59 - 64.

[5] Tatsumi h, Ura H, Ikeda S, et al. Surgical influence on TH1/TH2 balance and monocyte surface antigen expression and its relation to infectious complications [J]. *World J Surg*, 2009, 27:522 - 528.