

测。周春晶等^[13]以高效液相色谱-紫外检测法建立了 REM 的检测方法,当瑞芬太尼 PCIA 停止给药时产妇静脉血 REM 浓度为 $3.70 \pm 1.24 \text{ ng/ml}$,分娩时为 $1.93 \pm 0.66 \text{ ng/ml}$;脐静脉 REM 浓度为 $1.39 \pm 0.04 \text{ ng/ml}$,脐动脉则未检测出 REM。结合临床表现,可以得出此种给药模式不会抑制母婴呼吸。本临床研究主要存在以下不足:①由于产妇意愿以及分娩过程中掺杂因素较多,未做到随机原则;②产妇及部分医护人员对阿片类药物的顾虑较多,本临床研究的样本量较少;③未能检测,特别是在输注不同 REM 量后产妇及新生儿血浆 REM 浓度。尽管不论输注时间长短,REM 的 $t_{1/2CS}$ 均在 3min 以内。

总之,我们的初步研究发现,0.001% REM 以单次剂量 1.5 ml ($15 \mu\text{g}$)、锁定时间 3min 的 PCIA 模式行分娩镇痛,具有一定的镇痛效果、不良反应特别对母婴的呼吸、循环影响轻微。对存在椎管内穿刺禁忌或穿刺操作失败的产妇,瑞芬太尼 PCIA 可以作为一种替代的分娩镇痛模式。

参考文献

- Sharma S K, McIntire D D, Wiley J, *et al.* Labor analgesia and cesarean delivery: an individual patient meta-analysis of nulliparous women [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(1): 142-148
- Evron S, Ezri T. Options for systemic labor analgesia [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007, 20(3): 181-185
- Saravanakumar K, Garstang J S, Hasan K. Intravenous patient-controlled analgesia for labour: a survey of UK practice [J]. *Int J of Obstet Anesth*, 2007, 16(3): 221-225
- Egan T D, Minto C F, Hermann D J. Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers [J]. *Anesthesiology*, 1996, 84(4): 821-833
- Kan R E, Hughes S C, Rosen M A, *et al.* Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects [J]. *Anesthesiology*, 1998, 88(6): 1467-1474
- Hill D. Remifentanyl patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour [J]. *Int J of Obstet Anesth*, 2008, 17(4): 336-339
- Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, *et al.* Maternal and neonatal side effects of remifentanyl patient-controlled analgesia in labour [J]. *Br J Anaesth*, 2005, 95(4): 504-509
- Balki M, Kasodekar S, Dhumne S, *et al.* Remifentanyl patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens [J]. *Can J Anesth*, 2007, 54(8): 626-633
- Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, *et al.* Comparison of remifentanyl and nitrous oxide in labour analgesia [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49(4): 453-458
- 蔡晓雷, 钟惠珍, 甘果, 等. 罗哌卡因蛛网膜下隙阻滞分娩镇痛的剂量-效应关系 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2009, 14(1): 90-93
- 景晨萌, 徐铭军, 岳剑宁. 瑞芬太尼静脉自控镇痛在分娩中的应用模式 [J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(18): 1519-1522
- 刘岩, 王金龙, 王长雷. 不同浓度的瑞芬太尼用于分娩镇痛的研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(27): 3905-3906
- 周春晶, 岳云, 宋铁兵, 等. 高效液相色谱-紫外检测法测定母体静脉及新生儿脐动、静脉血内瑞芬太尼血药浓度 [J]. *中国临床药理学*, 2010, 26(2): 141-143

(收稿: 2010-12-18)

(修回: 2010-12-23)

不同麻醉方式对腹腔镜子宫次切术围术期 GRO-1、IP-10 的影响

史思仁 骆秀琴 郑 恭 陈永花 赵毅敏 倪建华 胡 燕

摘 要 **目的** 观察不同麻醉方式围术期对血浆趋化因子 GRO-1、IP-10 的变化,研究不同麻醉方式围术期对腹腔镜下子宫次切术患者免疫功能和肿瘤转移的影响。**方法** 选择 ASA I~II 级腹腔镜下子宫次切术患者 60 例,随机分为 3 组:全凭静脉麻醉组(A 组),静吸复合麻醉组(B 组),全麻联合硬膜外阻滞组(C 组),每组各 20 例。在麻醉前(T_0)、术毕(T_1)、术后 24h(T_2)、术后 48h(T_3)和出院前 2h(T_4)观察各时点 MAP、HR、RR、 SpO_2 ,采集外周静脉血测定趋化因子 GRO-1、IP-10 浓度。**结果** 患者血浆 GRO-1、IP-10 浓度术后均有不同程度的降低,其中 B 组 T_1 时较 A、C 组降低更加明显;3 组各时点间差异均无显著性意义。**结论** 不同麻醉方式对围术期腹腔镜下子宫次切术患者免疫功能和肿瘤转移的影响无显著性差异,均可安全应用。

基金项目:杭州市余杭区科技局资助项目(2007-103);该课题获 2009 年度余杭区科技进步三等奖

作者单位:311100 杭州师范学院医学院附属余杭医院麻醉科

通讯作者:史思仁,电子信箱:hzshisiren@163.com

于腹腔镜下子宫次切术患者的麻醉。

关键词 麻醉 趋化因子 腹腔镜子宫次切术 生长相关性癌基因-1 干扰素诱生蛋白-10

Effect of Anesthesia Mode on Plasm Chemokines GRO-1 and IP-10 of Sufferer Surround Laparoscopic Hysterectomy. Shi Siren, Luo Xiquin, Zheng Gong, Chen Yonghua, Zhao Yimin, Ni Jianhua, Hu Yan. Department of Anesthesiology, Yuhang Hospital, Medical School of Hangzhou Teachers College, Zhejiang 311100, China

Abstract Objective To select different anesthesia mode during perioperative laparoscopic hysterectomy and to assess the concentration of GRO-1 and IP-10 in plasma and to investigate the influence on the patients' immune function and tumor metastasis. **Methods** The sixty patients belonging to ASA I ~ II who will accept the laparoscopic hysterectomy were averagely divided into 3 groups at random: total intravenous anesthesia (A group), intravenous combined with inhalation anesthesia (B group), general anesthesia combined with epidural block (C group). There were four observation points: before anesthesia (T_0), after operation (T_1), twenty four hours after operation (T_2), forty eight hours after operation (T_3), two hours before discharge (T_4). At each point, we would observe the change of the MAP, HR, RR, SpO_2 and collect the peripheral blood for measuring the concentration of Chemokines GRO-1 and IP-10 in plasma. **Results** The concentration of GRO-1 and IP-10 in plasma was decreased after operation, while the results at T_1 point in B group were significantly lower than those of A and C group. The difference of each point among groups had no statistical significance. **Conclusion** The different anesthesia mode during perioperative laparoscopic hysterectomy has no statistical significance to the patients' immune function and tumor metastasis, so they can be safely used.

Key words Anesthesia; Chemokines; Laparoscopic hysterectomy; Growth related oncogene 1; Interferon inducible protein-10

趋化因子(chemokines, CK)可调节白细胞的功能和运动方向,不仅在免疫系统的反应中起重要作用,而且参与调节 T、B 淋巴细胞的发育和血管新生,与炎症和肿瘤有密切相关^[1]。本研究在同等麻醉深度下,排除其他相关因素的影响,就不同麻醉方式对腹腔镜子宫次切术患者围术期血浆的两种趋化因子:生长相关性癌基因-1(growth regulated oncogene-1, GRO-1)、干扰素诱生蛋白-10(interferon inducible protein 10, IP-10)的浓度变化进行研究,探讨麻醉对围术期患者血浆趋化因子 GRO-1、IP-10 的浓度是否有影响,明确不同麻醉方式对其影响是否存在差异;依据其相关生物学功能,尝试提供一些评价、指导麻醉方式选择的微观依据。

资料与方法

1. 病例选择及分组:选择笔者医院 ASA I ~ II 级,腹腔镜下子宫次切术患者 60 例,随机将其分为 3 组:全凭静脉麻醉组(A 组, $n=20$),静吸复合麻醉组(B 组, $n=20$),全麻联合硬膜外阻滞组(C 组, $n=20$)。

2. 麻醉方法:麻醉前 30min 肌内注射鲁米那 100mg、阿托品 0.5mg,入室后开放外周静脉并以 10ml/(kg·h) 输注乳酸钠林格液。行左桡动脉穿刺置管,连接美国 Ohmeda S/5 AM 多功能监测仪常规监测有创动脉压、心电图(electro cardiogram, ECG)、指脉搏氧饱和度、脑电双频指数(bispectral index, BIS)和肌松监测(TOF)。C 组于 L_{2-3} 行硬膜外穿刺,头向置管 3~4cm,插气管导管前硬膜外注射 2% 利多卡因 5ml 并观察 5min 见麻醉平面后,3 组均采用咪唑安定 0.04mg/kg、异丙酚 1.5mg/kg、芬太尼 4 μ g/kg、万可松 0.1mg/kg 静脉诱导气管

插管, A 组采用调节异丙酚和芬太尼的用量维持麻醉深度, B 组采用异丙酚 60 μ g/(kg·min) 恒速输注基础上调节异氟醚浓度维持麻醉深度, C 组气管插管后,予以硬膜外 0.5% 罗哌卡因 8~10ml,每隔 90min 追加 5ml,调节异丙酚维持麻醉深度,3 组保持相同的 BIS 值(40~60)和 TOF 值(0)。

3. 观察指标及血浆 GRO-1、IP-10 浓度的测定:3 组患者分别于麻醉前(T_0)、术毕即刻(T_1)、术后 24h(T_2)、术后 48h(T_3)和出院前 2h(T_4)记录各时点围术期平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、呼吸频率(respiratory rate, RR)、脉搏氧饱和度(SpO_2),采集外周静脉血 2ml,置于 EDTA 真空采血管,1h 内以 3000r/min 离心 10min,提取血浆于 EP 管,置于 -30℃ 低温冰箱内保存集中检测。用全自动酶连免疫分析仪(Triturus 公司, 西班牙)测定 MCP-1、IP-10 浓度,试剂盒购自美国 Rapidbio(RB)公司。

4. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内资料进行重复测量的方差分析;组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

3 组患者的年龄、体重、手术时间以及住院天数比较差异无统计学意义($P > 0.05$),均无术后并发症发生,见表 1。

表 1 3 组患者一般资料的比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	体重(kg)	手术时间(min)	住院天数(天)
A 组	20	41.41 $\pm$ 10.8	60.26 $\pm$ 8.4	96.2 $\pm$ 12.5	5.6
B 组	20	42.80 $\pm$ 11.3	61.60 $\pm$ 10.3	93.6 $\pm$ 10.6	5.5
C 组	20	40.80 $\pm$ 11.4	61.00 $\pm$ 9.9	95.2 $\pm$ 15.2	5.8

3 组患者围术期 MAP、HR、RR、SpO₂ 比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

表 2 3 组患者围术期 MAP、HR、RR、SpO₂ 的比较($n=20,\bar{x}\pm s$)

项目	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
MAP* (mmHg)	A 组	85.4±12.3	82.2±11.3	87.5±14.3	85.2±11.5	86.3±9.5
	B 组	87.3±15.0	83.3±13.2	85.8±14.1	87.2±13.4	87.4±11.3
	C 组	84.4±5.2	86.6±11.9	84.5±9.5	84.5±12.3	84.6±11.6
HR (次/分)	A 组	81.3±14.8	77.9±13.7	81.3±14.3	81.8±12.6	81.5±12.3
	B 组	80.7±14.7	77.7±13.8	80.4±12.5	80.7±15.2	81.2±10.6
	C 组	82.1±14.8	78.8±15.2	83.2±12.8	81.7±11.9	82.5±12.5
RR (次/分)	A 组	16.8±3.1	16.2±3.4	16.4±3.1	16.5±5.1	17.0±3.2
	B 组	16.5±3.7	16.4±2.7	16.5±3.2	16.2±4.1	16.7±2.5
	C 组	16.7±3.2	16.2±8.2	17.4±4.2	16.8±4.2	16.9±4.6
SpO ₂ (%)	A 组	99.0±1.3	99.6±0.8	99.2±1.2	99.2±1.5	98.6±2.4
	B 组	98.9±1.5	99.6±0.9	99.1±1.3	99.2±2.5	98.8±1.6
	C 组	98.9±1.6	99.6±0.8	98.8±1.4	98.8±3.7	99.0±1.5

* 1mmHg=0.133kPa

同组间比较 T₁~T₃ 各时间点与 T₀、T₄ 时比,患者血浆 GRO-1、IP-10 浓度均稍有降低;而 T₁~T₃ 各时间点 IP-10 浓度 B 组降低最明显,C 组变化最小;但 T₀~T₄ 各时点间血浆 GRO-1、IP-10 浓度差异均无显著性意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 3 组患者围术期血浆 MCP-1、IP-10 浓度的比较($\mu\text{g/ml},n=20,\bar{x}\pm s$)

项目	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
GRO-1	A 组	156.2±26.5	143.2±23.0	124.9±20.5	135.6±18.7	154.6±23.5
	B 组	154.4±23.1	129.2±16.0	138.6±19.5	145.3±15.6	155.9±22.1
	C 组	153.4±29.1	141.3±27.4	130.5±19.6	138.5±12.7	155.6±20.3
IP-10	A 组	306.4±28.5	280.7±23.2	278.3±21.4	285.2±20.3	304.9±25.4
	B 组	307.9±25.5	275.0±27.6	271.7±25.0	280.6±21.4	308.2±26.7
	C 组	305.4±29.8	287.3±34.9	286.1±34.4	299.5±25.1	306.6±28.4

讨 论

趋化因子与其受体的相互作用控制着各种免疫细胞在循环系统和组织器官间定向迁移,使之到达感染、创伤和异常增殖部位,执行清除感染源、促进创伤愈合和消灭异常增殖细胞、维持组织细胞平衡的功能^[1]。肿瘤患者的免疫功能降低,机体内残余的肿瘤细胞产生免疫逃逸,是导致术后转移的重要原因。因此,保持机体的免疫功能,对于预防机体发生肿瘤的转移具有重要意义^[2]。

生长相关性癌基因-1(growth regulated oncogene-1,GRO-1)、是一类属于 CXC 族的趋化因子,具有多种功能的趋化因子。正常细胞可表达,它参与机体的多种生理病理过程,在恶性肿瘤演进中的作用越来越受到重视,它通过自分泌直接作用以及通过旁分泌促进肿瘤血管形成,白细胞浸润从而推动肿瘤的生长,转移。GRO-1 在肿瘤中的作用的研究最早是关

于黑色素瘤病因学的研究。此后,陆续有学者发现在人类多种肿瘤如肝癌、口腔鳞癌、食管癌、肺癌、Kaposi 肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌等肿瘤的演进过程中,GRO-1 都起着重要的作用^[3]。GRO-1 与肿瘤的相关性表现在:①在恶性肿瘤中高表达;②促进肿瘤发生发展;③促进肿瘤细胞增殖;④促进肿瘤细胞侵袭转移;⑤促进血管新生和白细胞浸润^[4]。趋化因子对肿瘤的血管生成的调节具有刺激生成和抑制增殖双向作用,两者之间的平衡决定着肿瘤的发生发展。以往研究亦表明 GRO-1 促进肿瘤发生中的新生血管的形成呈剂量依赖性^[5]。在肿瘤的转移中,GRO-1 作为血管生成因子促进肿瘤血管形成对于肿瘤的转移同样有着重要的作用。

干扰素诱生蛋白-10(interferon inducible protein 10,IP-10)也是属于 CXC 族的趋化因子,主要受体

为 CXCR3。IP-10 可以趋化多种炎症细胞,包括 T 淋巴细胞、单核细胞和自然杀伤(NK)细胞。IP-10 激活 Th1 细胞发挥以下几方面作用:①参与迟发型超敏反应性疾病发展过程^[6];②参与自身免疫性疾病的发生发展;③抗病毒免疫。由于趋化不同的细胞,IP-10 表现出不同生物学功能,如促进 NK 细胞介导的溶细胞作用;主要选择性趋化表达 CXCR3 受体的 Th1 细胞,只招募活化的 T 细胞,而且可加强 Th1 反应的进程,破坏 Th2 反应。Th1 和 Th2 细胞相互调节、相互抑制,Th1 和 Th2 细胞亚群的不平衡是某些疾病发生和加重的根源,直接影响了疾病的预后。手术后机体 Th1 细胞亚群减少,Th2 细胞亚群增多,Th1/Th2 降低,细胞免疫功能受到抑制^[7]。因此,血浆中一定浓度的 IP-10 对维持机体的细胞免疫功能是必须的。

此外,IP-10 能诱导淋巴细胞趋化,向新生血管周游走,并作为血管生成抑制剂抑制肿瘤的生长^[2,8]。IP-10 能有效抑制 IL-8 等引起的血管新生,抑制肿瘤血管生成,肿瘤因缺乏足够的血液养分供给而增殖缓慢甚至停止,最终缺血坏死,从而发挥抑制肿瘤生长和转移的作用^[9,10]。IP-10 可能通过诱导机体细胞免疫应答、促进肿瘤内淋巴细胞浸润并增强肿瘤内淋巴细胞增殖活性介导抗肿瘤作用。

有以上可以看出,趋化因子对肿瘤的血管生成的调节具有刺激生成和抑制增生双向作用,两者之间的平衡决定着肿瘤的发生、发展。其中,GRO-1 是潜在的血管生成因子,可以刺激内皮细胞的趋向性,促进新生血管生长;而 IP-10 则可抑制内皮细胞的趋向性,从而抑制血管增生。除此以外,IP-10 在机体的免疫损伤中发挥重要作用,IP-10 的变化可以较好地评估机体的应激及免疫状态。

我们研究发现,腹腔镜子宫次切术患者血浆 IP-10 的浓度在术后均有不同程度的降低,说明术后患者免疫功能均有不同程度的抑制。其中 T₁~T₃ 时段 B 组降低更加明显,提示吸入麻醉药可能对于免疫功能抑制的程度更为明显、持久,与江岩等^[11]研究结果一致;相反,C 组变化最小,表明硬膜外阻滞联合全麻能减少麻醉药的用量,减轻麻醉药对免疫系统的抑制作用,有利于患者术后免疫功能及早恢复^[12]。而另一方面,患者血浆 IP-10、GRO-1 的浓度术后都有不同程度的降低,对于肿瘤的影响存在双重性。研究发现,创伤和麻醉可以通过激活下丘脑-垂体-肾上腺和交感神经系统,改变机体的免疫应答状态,打乱细胞因子平衡^[1]。手术及麻醉造成的围术期免

疫抑制已经受到广泛的关注,在一定条件下,细胞因子能否恢复平衡与临床预后亦密切相关。免疫抑制状态的持续时间越长,有可能发生感染甚至死亡,而肿瘤患者的免疫功能降低,机体内残余的肿瘤细胞产生免疫逃逸,是导致术后转移的重要原因^[2]。从我们的研究结果来看,术后 48h 内患者血浆 GRO-1、IP-10 的浓度虽然有不同程度降低,但差异均无显著性意义。而且各组患者出院前血浆 GRO-1、IP-10 的浓度已恢复至术前水平,说明手术麻醉对患者免疫功能的影响是一过性的,这与付建峰等^[12]研究结果一致。另外,3 组间 T₀~T₄ 各时点患者血浆 GRO-1、IP-10 的浓度差异均无显著性意义,说明 3 种方法对免疫功能的抑制和肿瘤生长的影响没有差异,均可安全用于腹腔镜子宫切除术的麻醉。

参考文献

- 1 史思仁,王跃进,胡燕,等.不同麻醉方式对腹腔镜子宫次切术围术期 MCP-1 的影响[J].浙江医学,2009,31(10):1416
- 2 杨秀丽,储以微,徐林,等.趋化因子 IP10 抑制乳腺癌细胞 4T1 播散转移的研究[J].中华医学杂志,2006,86(3):176-181
- 3 刘石,徐秀玉.生长相关性癌基因-1(GRO-1)与肿瘤生长和转移的关系[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,30(1):12-13
- 4 范灵玲,陈晓军,丰有吉.生长调节致癌基因-1 及其在肿瘤发生发展中的作用[J].复旦学报,2009,36(2):240
- 5 Kollmar O, Scheuer C, Menger MD, et al. Macrophage inflammatory protein-2 promotes angiogenesis, cell migration, and tumor growth in hepatic metastasis[J]. J Ann Surg Oncol, 2006, 13(2):263-275
- 6 Hancock WW, Gao W, Csizmadia V, et al. Donor-derived IP-10 initiates development of acute allograft rejection[J]. J Exp Med. 2001, 193(8):975-980
- 7 邹容,黄亚辉,金文杰,等.不同浓度异丙酚对体外人辅助性 T 淋巴细胞分化的影响[J].中华麻醉学杂志,2007,27(12):1075-1077
- 8 Feldman ED, Weinreich DM, Carroll NM, et al. Interferon gamma-inducible protein 10 selectively inhibits proliferation and induces apoptosis in endothelial cells[J]. J Ann Surg Oncol. 2006, 13(1):125-133
- 9 刘丽华,单保恩,王士杰,等.L-27 通过上调 MIG 和 IP-10 的表达抑制肿瘤血管形成[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2009,16(1):44
- 10 丁小霞,王健.趋化因子受体 CXCR3 在 HCC 中的作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2009,25(4):374
- 11 江岩,于文刚,王世端,等.对恩氟烷吸入麻醉胃肠道肿瘤手术病人免疫细胞的检测[J].中华微生物学和免疫学杂志,2003,23(11):894
- 12 付建峰,王芳,何媛媛,等.吸入麻醉药联合硬膜外阻滞对食管癌患者围术期细胞免疫功能的影响[J].山东医药,2009,49(29):47-48

(收稿:2011-01-13)

(修回:2011-01-20)