

瑞马唑仑与丙泊酚对乳腺癌根治术患者围术期细胞免疫功能的影响比较[△]

李亚琦^{1*}, 李晓曦¹, 缪长虹², 卢锡华¹, 李长生^{1#}(1. 郑州大学附属肿瘤医院麻醉与围术期医学科, 郑州 450008; 2. 复旦大学附属中山医院麻醉科, 上海 200032)

中图分类号 R614; R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)07-0860-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.07.15

摘要 目的: 比较瑞马唑仑与丙泊酚静脉麻醉对乳腺癌根治术患者围术期细胞免疫功能的影响。方法: 将择期行乳腺癌根治术的患者80例, 采用随机数字表法分为瑞马唑仑组(R组)和丙泊酚组(P组)。麻醉诱导时, R组患者静脉推注瑞马唑仑0.2 mg/kg+舒芬太尼0.3 μg/kg+顺阿曲库铵0.2 mg/kg; P组患者静脉推注丙泊酚2 mg/kg+舒芬太尼0.3 μg/kg+顺阿曲库铵0.2 mg/kg。麻醉维持时, R组患者静脉泵注瑞马唑仑0.4~1.2 mg/(kg·h)+瑞芬太尼0.1~0.2 μg/(kg·min); P组患者静脉泵注丙泊酚4~10 mg/(kg·h)+瑞芬太尼0.1~0.2 μg/(kg·min); 两组患者均间断静脉推注顺阿曲库铵。术中监测患者麻醉深度并据此调整瑞马唑仑、丙泊酚和瑞芬太尼的泵注速度。记录两组患者术中输液量、失血量、手术时间、阿片类药物用量, 术后24、72 h时的视觉模拟评分法(VAS)评分; 同时, 测定麻醉诱导前30 min、术后24 h和术后72 h时两组患者T淋巴细胞CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和自然杀伤(NK)细胞的水平以及不良反应发生率, 并计算CD4⁺/CD8⁺比值; 记录两组患者不良反应发生情况。结果: 两组患者术中输液量、失血量、手术时间、阿片类药物用量, 术后24、72 h时的VAS评分以及不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。与麻醉诱导前30 min比较, 两组患者在术后24 h时的CD3⁺、CD4⁺、NK细胞水平和CD4⁺/CD8⁺比值均显著降低($P<0.05$); 与P组比较, R组患者在术后24 h时的CD3⁺、CD4⁺、NK细胞水平和CD4⁺/CD8⁺比值均显著升高($P<0.05$)。结论: 用于麻醉维持时, 瑞马唑仑对乳腺癌根治术患者围术期细胞免疫的抑制作用小于丙泊酚。

关键词 麻醉; 丙泊酚; 瑞马唑仑; 细胞免疫; 乳腺癌根治术

Comparison of the Effects of Remimazolam and Propofol on Perioperative Cellular Immune Function in Patients underwent Radical Mastectomy

LI Yaqi¹, LI Xiaoxi¹, MIAO Changhong², LU Xihua¹, LI Changsheng¹ (1. Dept. of Anesthesia and Perioperative Medicine, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; 2. Dept. of Anesthesia, the Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effects of intravenous anesthesia with remimazolam and propofol on perioperative cellular immune function in patients underwent radical mastectomy. METHODS: Eighty patients underwent selective radical mastectomy were collected, and then randomly divided into remimazolam group (group R) and propofol group (group P). During anesthesia induction, group R was intravenously injected with remimazolam 0.2 mg/kg+sufentanil 0.3 μg/kg+cisatracurium 0.2 mg/kg; group P was intravenously injected with propofol 2 mg/kg+sufentanil 0.3 μg/kg+cisatracurium 0.2 mg/kg. During anesthesia maintenance, group R was intravenously pumped with remimazolam 0.4-1.2 mg/(kg·h)+remifentanyl 0.1-0.2 μg/(kg·min); group P was intravenously pumped with propofol 4-10 mg/(kg·h)+remifentanyl 0.1-0.2 μg/(kg·min). Both groups were given intravenous injection of cisatracurium intermittently. The anesthesia depth was monitored during the operation and the pumping speed of remimazolam, propofol and remifentanyl was adjusted accordingly. The intraoperative infusion volume, blood loss, operation time, opioid dosage, and visual analogue scale (VAS) scores at 24 and 72 hours after operation were recorded in 2 groups; at the same time, the levels of T lymphocyte CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and NK cells were measured 30 min before anesthesia induction, 24 h and 72 h after operation; CD4⁺/CD8⁺ was also calculated. The incidence of ADR was recorded in 2 groups. RESULTS: There was no statistical significance in intraoperative infusion volume, blood loss, operation time, opioid dosage, VAS score at 24, 72 hours after operation and the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). Compared with 30 min before anesthesia induction, the levels of CD3⁺, CD4⁺, NK cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio in 2 groups at 24 hours after operation were significantly decreased ($P<0.05$); compared with group P, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and NK cells as well as CD4⁺/CD8⁺ ratio in group R increased

significantly in group R ($P<0.05$). CONCLUSIONS: For anesthesia maintenance, the inhibitory effects of remimazolam on perioperative cellular immunity in patients underwent radical mastectomy are poorer than propofol.

KEYWORDS Anesthesia; Propofol; Remimazolam; Cellular immunity; Radical mastectomy

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81870882)

* 硕士研究生。研究方向: 围术期临床麻醉管理。电话: 0371-65588327。E-mail: liyaqi21@126.com

通信作者: 主任医师, 博士生导师, 博士。研究方向: 围术期临床麻醉管理和术后认知功能障碍。电话: 0371-65588327。E-mail: lihan159@126.com

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在中国女性中的发病率逐年升高^[1]。乳腺癌的复发及转移是其相关死亡的主要原因^[2]。研究证明,患者免疫系统受损可使恶性细胞逃避宿主免疫监视,与围术期肿瘤转移和复发密切相关^[3]。目前,外科手术是乳腺癌的一线治疗方式,但麻醉和手术可以抑制患者免疫功能,从而影响肿瘤的转移和患者的预后^[4-5]。因此,寻找对患者免疫功能影响较小的麻醉药物成为临床亟待解决的重点和难点问题。丙泊酚是临床常用的静脉麻醉药,具有诱导迅速、恢复快的特点^[6],但也存在一些不良反应,如呼吸和循环抑制、注射痛、代谢性酸中毒、丙泊酚输注综合征等^[7-8]。Aggarwal等^[9]研究发现,丙泊酚用于麻醉诱导可引起显著的低血压,而围术期长时间低血压会增加患者心肌缺血的风险,特别是对于一些老年以及高血压患者^[10]。与丙泊酚相比,瑞马唑仑对患者呼吸、循环系统的影响较小^[11],无注射痛,长时间输注无蓄积,且其拮抗剂氟马西尼能逆转其镇静作用、缩短麻醉后恢复时间;此外,瑞马唑仑经血浆酯酶代谢,不依赖肝肾功能,可用于重症监护患者,特别是肝肾不全的患者,有助于患者术后快速恢复^[8,12],安全性良好,临床应用前景较好。研究表明,丙泊酚具有免疫调节作用,能够增强外周T细胞的活化与分化,从而增强细胞免疫功能^[13]。但瑞马唑仑是否亦可以保护围术期患者细胞免疫功能尚未见文献报道。因此,本研究拟比较瑞马唑仑与丙泊酚对乳腺癌根治术患者围术期细胞免疫功能的影响,为乳腺癌手术的麻醉药物选择提供新思路。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与剔除标准

纳入标准:(1)拟行乳腺癌根治术治疗者;(2)年龄35~65岁^[1-3];(3)美国麻醉医师协会(ASA)分级I~II级;(4)体质量指数(BMI)为18~28 kg/m²。

排除标准:(1)术前合并严重的心、肝、肾及内分泌疾病或免疫系统疾病者;(2)有放化疗史、激素治疗史、免疫辅助治疗史及输血史者;(3)术前合并肾上腺皮质功能不全者;(4)长期服用镇静、镇痛药物者;(5)有麻醉药过敏史者;(6)有精神病史者。

剔除标准:(1)因各种原因导致术中改变手术方式者;(2)术后出现出血、发热、感染者。

1.2 研究对象

按上述纳排标准,选择郑州大学附属肿瘤医院(简称“我院”)2019年10月至2020年6月收治的拟行乳腺癌根治术的患者80例,均为女性,主刀医师均来自同一三级医师组,术后采用统一外科治疗与护理。根据随机数字表法将患者分为瑞马唑仑组(R组)和丙泊酚组(P组),各40例。本研究方案经我院医学伦理委员会审核批准,所有患者或其家属均知情同意且签署知情同意书。

1.3 麻醉方法

所有患者入手术室前均禁食8 h、禁饮4 h;入室后监测心电图、心率、血压、血氧饱和度(SPO₂)、呼气末二氧

化碳分压(P_{ET}-CO₂)、脑电双频指数(BIS)及神经肌肉传递功能等指标,同时建立外周静脉通路输液、充分去氮给氧。

麻醉诱导方案为:R组患者静脉推注注射用甲苯磺酸瑞马唑仑[江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号为国药准字H20190034,规格为36 mg(按C₂₁H₁₉BrN₄O₂计)]0.2 mg/kg+枸橼酸舒芬太尼注射液[宜昌人福药业有限责任公司,批准文号为国药准字H20054171,规格为1 mL:50 μg(按C₂₂H₃₀N₂O₂S计)]0.3 μg/kg+注射用苯磺顺阿曲库铵[上海恒瑞医药有限公司,批准文号为国药准字H20060869,规格为10 mg(按C₅₃H₇₂N₂O₁₂计)]0.2 mg/kg;P组患者静脉推注丙泊酚中/长链脂肪乳注射液[北京费森尤斯卡比医药有限公司,批准文号为国药准字J20160041,规格为50 mL:0.5 g(按C₁₂H₁₈O计)]2 mg/kg+枸橼酸舒芬太尼注射液0.3 μg/kg+注射用苯磺顺阿曲库铵0.2 mg/kg。两组患者均气管插管、机械通气,使其潮气量为8~10 mL/kg、吸呼比为1:2、呼吸频率为10~12次/min、P_{ET}-CO₂为35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),维持术中血压波动幅度在基线值的20%以内、BIS值为40~60的良好麻醉深度。

麻醉维持方案为:R组患者静脉泵注注射用甲苯磺酸瑞马唑仑0.4~1.2 mg/(kg·h)+注射用盐酸瑞芬太尼[宜昌人福药业有限责任公司,批准文号为国药准字H20030197,规格为1 mg(按C₂₀H₂₈N₂O₅计)]0.1~0.2 μg/(kg·min);P组患者静脉泵注丙泊酚中/长链脂肪乳注射液4~10 mg/(kg·h)+注射用盐酸瑞芬太尼0.1~0.2 μg/(kg·min)。两组患者均根据肌松检测结果间断追加注射用苯磺顺阿曲库铵以维持4个成串刺激(TOF)为0。根据BIS值调整瑞马唑仑、丙泊酚和瑞芬太尼的泵注速度,维持术中血压波动幅度在基线值的20%以内、BIS值为40~60的良好麻醉深度。手术结束前5 min停止给药。此外,术中由麻醉科医师根据患者血流动力学指标和临床经验酌情使用血管活性药物。

手术结束后,所有患者转入麻醉后监测治疗室,待其咳嗽和吞咽反射恢复、意识基本清楚、呼吸空气10 min后的SpO₂>95%时拔除气管导管。所有患者均使用自控静脉镇痛泵镇痛。采用疼痛视觉模拟评分法(VAS)评价术后疼痛程度(VAS评分将疼痛分为10分,其中0分表示无痛、10分表示剧痛,中间部分表示不同程度的疼痛)。

1.4 观察指标

(1)记录患者术中输液量、失血量、手术时间和阿片类药物用量;(2)记录患者术后24、72 h的VAS评分;(3)麻醉诱导前30 min、术后24 h和术后72 h时各采集患者外周静脉血样2 mL,放入抗凝试管中混匀,采用Gallios/Navios流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司)测定T淋巴亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和自然杀伤(NK)细胞的水平,并计算CD4⁺/CD8⁺比值;(4)记录两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS Statistics 26软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用重复测量设计的方差分析;组间同一时间点比较采用两独立样本 t 检验;组间分类变量比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料、术中情况及药物用量的比较

两组患者的年龄、BMI、ASA分级等一般资料和术中输血量、失血量、手术时间以及阿片类药物用量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),如表1所示。

2.2 两组患者术后疼痛评分的比较

两组患者术后24、72 h的VAS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),如表2所示。

2.3 两组患者在不同时间点细胞免疫功能的比较

麻醉诱导前30 min,两组患者的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK细胞水平以及CD4⁺/CD8⁺比值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与麻醉诱导前30 min比较,两组患者在术后24 h时的CD3⁺、CD4⁺、NK细胞水平和CD4⁺/CD8⁺比值均显著降低($P < 0.05$),而在术后24 h时的CD8⁺水平以及在术后72 h时上述免疫指标水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与P组比较,R组患者在术后24 h时的CD3⁺、CD4⁺、NK细胞水平和CD4⁺/CD8⁺比值均显著升高($P < 0.05$),而CD8⁺水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者在术后72 h时上述免疫指标水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者在不同时间点细胞免疫指标的比较如表3所示。

2.4 两组患者不良反应发生情况的比较

两组患者恶心呕吐、苏醒期躁动、呼吸抑制等不良反应的发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),如表4所示。

3 讨论

乳腺癌患者经过外科手术切除原发肿瘤并进行放疗或其他辅助化疗后,仍有30%~40%死于肿瘤转移^[2]。免疫功能是肿瘤复发与转移的相关危险因素,已有研究证明肿瘤复发、转移与患者围术期细胞免疫功能抑制有关^[14]。虽然外科手术是治疗肿瘤的主要方法,但手术和麻醉均能影响患者的免疫功能^[15]。因此,肿瘤患者在围术期合理地应用麻醉药物从而减少或避免其免疫功能的紊乱,有利于改善患者预后。

T淋巴细胞亚群在细胞免疫中起着重要的作用,其中CD3⁺可识别抗原呈递细胞,与细胞免疫总水平相

关^[16];CD4⁺为辅助T细胞,具有调控或者“辅助”其他淋巴细胞发挥免疫调节的作用^[17];CD8⁺为细胞毒性T细胞,其在外周血中的计数与肿瘤的良好预后呈正相关^[18];CD4⁺/CD8⁺比值可反映机体免疫功能状态,是评估疾病严重程度和预后不良的重要标志,该比值降低则提示免疫功能降低、疾病恶化和预后不良^[19];NK细胞有防止肿瘤扩散的作用,通过介导靶细胞的死亡来抑制肿瘤转移,是抗肿瘤免疫应答的关键组成部分^[20]。

丙泊酚是临床常用的静脉麻醉药物,通过作用于患者中枢 γ -氨基丁酸(GABA)受体发挥镇静催眠作用,具有麻醉程度可控、起效迅速、作用时间短、不良反应少等特点^[21]。本研究结果显示,两组患者在术后24 h时的CD3⁺、CD4⁺、NK细胞水平和CD4⁺/CD8⁺比值均出现了下降趋势,术后72 h恢复至术前水平,说明手术和麻醉可导致短暂且可逆的免疫抑制。已有研究表明,丙泊酚在体内具有抗肿瘤免疫作用^[22];其对肿瘤患者免疫抑制的作用在术后第1天达到高峰,术后第3天患者免疫功能恢复至正常水平^[3,23],这与本研究中T淋巴细胞亚群和NK细胞的变化趋势相同。围术期发生的免疫变化主要是由于手术创伤和随后的神经内分泌反应激活了患者下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴从而诱导皮质醇等糖皮质激素的释放,而皮质醇可抑制细胞免疫^[31]。免疫器官或淋巴器官是由交感神经纤维支配的,交感神经系统被激活后,由神经末梢释放的儿茶酚胺对免疫抑制起主要作用^[3]。免疫抑制在手术后数小时内出现,并持续数天,这与手术创伤的程度成正比^[31]。与采用挥发性麻醉药和阿片类药物进行全麻相比,丙泊酚麻醉可减少围术期免疫抑制和血管生成,其机制可能与减少手术创伤引起的神经内分泌反应有关^[3]。HPA轴和交感神经系统通过激活并释放儿茶酚胺、前列腺素E₂(PGE₂)等物质来抑制细胞免疫,而丙泊酚可抑制这一反应,从而减少免疫抑制和乳腺癌的复发^[13,24]。Yan等^[25]的研究提示丙泊酚的抗肿瘤作用可能与环氧酶(COX)抑制有关。Cho等^[26]的研究发现,丙泊酚能抑制COX-2的活性,减少PGE₂的产生,从而减少对NK细胞的抑制。而NK细胞对肿瘤细胞具有直接的细胞毒性,是机体对抗局部肿瘤生长和转移的主要防御手段^[20];在乳腺癌患者中,NK细胞水平与肿瘤的分期和转移呈负相关^[27];在动物和人体研究中,丙泊酚能保留NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞的活性,从而抑制肿瘤生长^[24,28]。另外,临床研究还表明,丙泊酚能较好地促进辅助T细胞向Th1细胞分化,维持Th1/

表1 两组患者一般资料、术中情况及药物用量比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Tab 1 Comparison of general information, perioperative situation and drug dosage between 2 groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	年龄,岁	BMI,kg/m ²	ASA分级(I/II),例	输血量,mL	失血量,mL	手术时间,min	舒芬太尼用量,μg	瑞芬太尼用量,mg
P组	52.00±6.62	21.25±2.20	10/30	991.25±349.45	47.44±21.95	87.33±17.02	32.55±8.79	0.41±0.12
R组	50.68±7.28	20.78±1.56	12/28	1 058.59±361.76	44.50±22.62	88.18±11.52	30.00±9.61	0.41±0.12
t/χ^2	0.851	1.112	0.251	-0.847	0.539	-0.262	1.239	-1.173
P	0.397	0.270	0.617	0.400	0.591	0.794	0.219	0.244

表2 两组患者术后VAS评分比较($\bar{x} \pm s, n=40$,分)

Tab 2 Comparison of postoperative VAS scores between 2 groups($\bar{x} \pm s, n=40$,score)

组别	术后24 h	术后72 h
P组	2.1±0.3	1.5±0.6
R组	2.0±0.3	1.4±0.5
t	0.417	1.006
P	0.678	0.317

表3 两组患者在不同时间点细胞免疫指标的比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

Tab 3 Comparison of cellular immunity index between 2 groups at different time points($\bar{x} \pm s, n=40$)

指标	组别	麻醉诱导前30 min	术后24 h	术后72 h
CD3 ⁺ , %	P组	74.81±6.73	54.57±6.45*	73.88±6.37
	R组	74.33±6.81	67.06±7.21**	72.44±6.65
CD4 ⁺ , %	P组	44.72±6.73	25.15±5.31*	43.51±6.86
	R组	44.32±8.45	35.39±5.10**	42.14±6.03
CD8 ⁺ , %	P组	32.87±7.11	31.71±6.40	32.10±7.72
	R组	32.18±7.83	30.46±8.71	30.53±7.62
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	P组	1.37±0.51	0.82±0.47*	1.42±0.37
	R组	1.38±0.40	1.15±0.51**	1.39±0.47
NK细胞, %	P组	18.35±3.30	10.18±1.99*	16.66±3.37
	R组	18.50±3.00	15.18±2.23**	17.15±2.60

注:与麻醉诱导前30 min比较, * $P<0.05$;与P组比较, ** $P<0.05$

Note: vs. 30 minutes before anesthesia induction, * $P<0.05$; vs. group P, ** $P<0.05$

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	恶心呕吐	苏醒期躁动	呼吸抑制
P组	40	3(7.5)	2(5.0)	1(2.5)
R组	40	1(2.5)	0(0)	1(2.5)
χ^2		1.053	2.051	<0.001
P		0.305	0.152	1.000

Th2 比值平衡,抑制手术应激,从而减轻手术引起的免疫抑制^[29]。Javadov 等^[30]的研究显示,腹腔注射丙泊酚能上调小鼠的抗肿瘤免疫,增强细胞毒性T淋巴细胞活性,明显抑制肿瘤生长。

瑞马唑仑是一种新型的超短效苯二氮草类药物,与GABA受体有很高的亲和力,能快速作用于GABA_A受体,使Cl⁻通道开放、Cl⁻内流,引起神经细胞膜发生超极化,从而产生镇静作用^[31]。研究表明,苯二氮草类药物能抑制脓毒症小鼠的炎症反应^[32],还能抑制应激时促肾上腺皮质激素和皮质醇浓度的升高^[33]。另有研究发现,单核细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞等免疫细胞都能表达GABA_A受体,而GABA_A可通过抑制细胞因子分泌和调节细胞增殖来影响免疫细胞功能^[34]。瑞马唑仑同丙泊酚一样,通过激活中枢GABA_A受体来抑制神经元活动^[35],因此,其可能通过GABA_A介导的信号传导影响免疫功能。该药通过血浆酯酶代谢,不依赖肝肾功能,对患者血流动力学影响较轻,镇静起效快,半衰期短,药动

学特征呈线性,清除与体质量无关,故临床优势明显^[12]。此外,瑞马唑仑作为一种全麻药用于外科手术时,与丙泊酚组比较,患者需要使用血管加压素治疗的次数更少、心动过缓的发生率更低,因此该药更适合用于老年及血流动力学不稳定的患者^[9]。本研究结果表明,与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组患者在术后24 h时的CD3⁺、CD4⁺、NK细胞水平均显著升高,说明瑞马唑仑对T淋巴细胞亚群及NK细胞的抑制程度较轻;CD4⁺/CD8⁺比值也显著升高,说明瑞马唑仑对细胞免疫的抑制程度较轻,患者预后较好;两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),说明瑞马唑仑与丙泊酚的安全性相当。

综上所述,瑞马唑仑与丙泊酚都能够在一定程度上减轻乳腺癌根治术患者围术期手术创伤引起的免疫功能抑制作用,但在用于麻醉维持时,瑞马唑仑的免疫抑制作用小于丙泊酚。本研究结果可为乳腺癌手术患者选择合适的麻醉药并减少围术期的细胞免疫抑制提供参考。但本研究样本量较少,且未对>65岁的手术患者的细胞免疫功能进行研究,故此结论仍需大样本、多中心研究进一步探讨。

参考文献

- [1] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会.中国晚期乳腺癌规范诊疗指南:2020版[J].中华肿瘤杂志,2020,42(10):781-797.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1):7-30.
- [3] LIU S, GU X, ZHU L, et al. Effects of propofol and sevoflurane on perioperative immune response in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(49):e5479.
- [4] OH C S, LEE J, YOON T G, et al. Effect of equipotent doses of propofol versus sevoflurane anesthesia on regulatory T cells after breast cancer surgery[J]. Anesthesiology, 2018, 129(5):921-931.
- [5] PONFERRADA A R, ORRIACH J L G, MANSO A M, et al. Anaesthesia and cancer: can anaesthetic drugs modify gene expression?[J]. Ecancermedicalscience, 2020, 14:1080.
- [6] GAO X, MI Y, GUO N, et al. The mechanism of propofol in cancer development: an updated review[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2020, 16(2):e3-e11.
- [7] JACOBI J, FRASER G L, COURSON D B, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult[J]. Crit Care Med, 2002, 30(1):119-141.
- [8] DOI M, MORITA K, TAKEDA J, et al. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase II b/III trial[J]. J Anesth, 2020, 34(4):543-553.
- [9] AGGARWAL S, GOYAL V K, CHATURVEDI S K, et al.

A comparative study between propofol and etomidate in patients under general anesthesia[J]. *Braz J Anesthesiol*, 2016, 66(3):237-241.

- [10] 田春. 依托咪酯和丙泊酚应用于老年高血压患者全麻诱导对血流动力学影响的对比分析[J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2020, 20(A4):228-229、231.
- [11] WORTHINGTON M T, ANTONIK L J, GOLDWATER D R, et al. A phase I b, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy[J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(5):1093-1100.
- [12] 王春艳, 于泳浩. 瑞马唑仑临床研究进展[J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(3):261-263.
- [13] KIM R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):8.
- [14] YAP A, LOPEZ-OLIVO M A, DUBOWITZ J, et al. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia[J]. *Can J Anaesth*, 2019, 66(5):546-561.
- [15] RAIGON-PONFERRADA A, RECIO M E D, GUERREIRO-ORRIACH J L, et al. Breast cancer and anesthesia[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(28):2998-3004.
- [16] YANG J, XU J, E Y, et al. Predictive and prognostic value of circulating blood lymphocyte subsets in metastatic breast cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(2):492-500.
- [17] BORST J, AHRENDTS T, BABALA N, et al. CD4⁺ T cell help in cancer immunology and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(10):635-647.
- [18] ZHANG T, FAN Y, LIU K, et al. Effects of different general anaesthetic techniques on immune responses in patients undergoing surgery for tongue cancer[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2014, 42(2):220-227.
- [19] WANG K, SHEN T, SIEGAL G P, et al. The CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes at the tumor-host interface has prognostic value in triple-negative breast cancer[J]. *Hum Pathol*, 2017, 69:110-117.
- [20] HODGINS J J, KHAN S T, PARK M M, et al. Killers 2.0: NK cell therapies at the forefront of cancer control[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(9):3499-3510.
- [21] PEREIRA J V, SANJANWALA R M, MOHAMMED M K, et al. Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37(2):121-131.
- [22] 张颖, 李玉文, 张铁军. 丙泊酚的非麻醉作用及作用机制[J]. *中国药业*, 2020, 29(19):1-4.
- [23] WOO J H, BAIK H J, KIM C H, et al. Effect of propofol and desflurane on immune cell populations in breast cancer patients: a randomized trial[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(10):1503-1508.
- [24] LEE J H, KANG S H, KIM Y, et al. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2016, 69(2):126-132.
- [25] YAN T, ZHANG G H, WANG B N, et al. Effects of propofol/remifentanyl-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- β and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1):131.
- [26] CHO J S, LEE M H, KIM S I, et al. The effects of perioperative anesthesia and analgesia on immune function in patients undergoing breast cancer resection: a prospective randomized study[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(10):970-976.
- [27] GARCIA-CHAGOLLAN M, CARRANZA-TORRES I E, CARRANZA-ROSALES P, et al. Expression of NK cell surface receptors in breast cancer tissue as predictors of resistance to antineoplastic treatment[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17:1533033818764499.
- [28] CONNOLLY C, MADDEN S F, BUGGY D J, et al. Expression of anaesthetic and analgesic drug target genes in excised breast tumour tissue: association with clinical disease recurrence or metastasis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177105.
- [29] LONGHINI F, BRUNI A, GAROFALO E, et al. Anesthetic strategies in oncological surgery: not only a simple sleep, but also impact on immunosuppression and cancer recurrence[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:931-940.
- [30] JAVADOV S A, LIM K H, KERR P M, et al. Protection of hearts from reperfusion injury by propofol is associated with inhibition of the mitochondrial permeability transition[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45(2):360-369.
- [31] SNEYD J R, RIGBY-JONES A E. Remimazolam for anaesthesia or sedation[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(4):506-511.
- [32] XIAO D, ZHANG D, XIANG D, et al. Effects of fentanyl, midazolam and their combination on immune function and mortality in mice with sepsis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4):1494-1500.
- [33] OKIMURA T, OGAWA M, YAMAUCHI T. Stress and immune responses: III: effect of restraint stress on delayed type hypersensitivity (DTH) response, natural killer (NK) activity and phagocytosis in mice[J]. *Jpn J Pharmacol*, 1986, 41(2):229-235.
- [34] KOCHIYAMA T, LI X, NAKAYAMA H, et al. Effect of propofol on the production of inflammatory cytokines by human polarized macrophages[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:1919538[2021-02-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31007601/>. DOI: 10.1155/2019/1919538.
- [35] KEAM S J. Remimazolam: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(6):625-633.

(收稿日期:2020-12-18 修回日期:2021-03-10)

(编辑:胡晓霖)