

肺癌患者术后在ICU应用右美托咪定对免疫功能的影响

周明明*,袁建国#,周艳红,张 宁(重庆市肿瘤研究所ICU,重庆 400030)

中图分类号 R971⁺.2;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1685-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.18

摘要 目的:观察肺癌患者术后在ICU应用右美托咪定后免疫功能的变化,初探其可能机制。方法:肺癌全麻术后带气管插管导入重症监护室(ICU)患者48例,随机分为D组与M组。其中M组患者入科后即予右美托咪定0.2~0.7 μg/(kg·h)持续泵入镇静镇痛,维持Ramsay镇静评分在3分左右,直至术后第1天早晨停用。D组予同等量生理盐水泵入,给药时间同M组。两组分别于手术前1天(T₀)、拔管即刻(T₁)、术后1天(T₂)和术后2天(T₃)晨抽取外周静脉血,测定免疫功能总T淋巴细胞(CD3⁺)、Th细胞(CD3⁺ CD4⁺)、Ts细胞(CD3⁺ CD8⁺)、NK细胞(CD16+56)的绝对数,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清肿瘤坏死因子α(TNF-α)和白细胞介素6(IL-6)水平。结果:两组患者术后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD16+56值均较术前明显下降(P<0.05),但M组下降的幅度较D组小(P<0.05);与D组比较,M组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD16+56值在T₂和T₃时点明显增加(P<0.05)。两组患者术后CD8⁺均降低,但M组在T₂、T₃时点较D组CD8⁺降低明显(P<0.05)。M组在T₃时点TNF-α及IL-6水平较T₁明显降低(P<0.05),而D组无此差异。与D组比较,M组T₂、T₃时点TNF-α及IL-6水平明显降低(P<0.05)。结论:右美托咪定可有效降低血清TNF-α和IL-6水平,抑制肺癌术后应激反应,改善患者免疫抑制状态。

关键词 右美托咪定;免疫功能;IL-6;TNF-α;重症监护室

Effects of Dexmedetomidine on Postoperative Immune Function of Lung Cancer Patients in ICU

ZHOU Ming-ming, YUAN Jian-guo, ZHOU Yan-hong, ZHANG Ning (ICU, Chongqing Institute for Tumor, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the changes of postoperative immune function in lung cancer patients after administration of dexmedetomidine in ICU, and to discuss its possible mechanism. METHODS: 48 ICU patients underwent endotracheal intubation after general anesthesia radical resection for lung cancer were randomly divided into group D and group M. The patients of group M received dexmedetomidine 0.2-0.7 μg/(kg·h) by continuous intravenous pumping in ICU until the first morning after surgery; Ramsay score maintained in 3 or so. The patients of group D was given equal quantity of normal saline instead of dexmedetomidine. Peripheral venous blood sample were taken in 2 groups respectively in the morning of the day before the surgery (T₀), immediate postoperative extubation (T₁), 24 h after the operation (T₂) and 48 h after the operation (T₃) for determination of absolute concentrations including total T lymphocytes (CD3⁺), Th cells (CD3⁺ CD4⁺), Ts cells (CD3⁺ CD8⁺) and NK cells (CD16+56); ELISA was used to determine the serum level of TNF-α and IL-6. RESULTS: Compared with before operation, absolute concentrations of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD16+56 in 2 groups after operation were decreased significantly (P<0.05); but the decrease of group M was lower than that of group D; compared with group D, the above concentrations of group M were increased significantly at T₂ and T₃ (P<0.05). CD8⁺ count of 2 groups was decreased after operation, but the decrease of group M was more significant than group D at T₂ and T₃ (P<0.05). The levels of TNF-α and IL-6 in group M were decreased significantly at T₃ (P<0.05); there was statistical significance (P<0.05). Those of group D had no significant difference. Compared with group D, the levels of TNF-α and IL-6 in group M were decreased significantly at T₂, T₃ (P<0.05). CONCLUSIONS: Dexmedetomidine can effectively reduce the serum levels of TNF-α and IL-6 in lung cancer patients, inhibit postoperative stress response and improve immunosuppressive state of patients

KEYWORDS Dexmedetomidine; Immune function; IL-6; TNF-α; Intensive care unit

肺癌患者均有不同程度的免疫损伤,研究表明,手术创伤及麻醉状态加重了患者免疫抑制作用^[1-2]。因此,提高免疫机能对防止肺癌术后患者围术期肺部感染、呼吸衰竭等并发症有重要意义。既往有研究表明,镇静药具有免疫调节功能,右美托咪定作为目前唯一兼具良好镇静与镇痛作用的药物,在肿瘤患者术后应用对免疫功能的影响国内尚未见报道。肺癌

术后拔除气管导管意识清醒的患者重症监护室(ICU)常规未使用相关镇静镇痛药。本研究旨在观察肺癌患者术后ICU过渡期间应用右美托咪定对患者免疫功能所产生的影响及可能机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2012年1月—2013年7月在我院行肺癌手术、全麻术后带气管插管导入ICU患者48例,平均年龄45~68岁。入选患者术前心肺肝肾肾功能无明显异常,无高血压、糖尿病,无心脏传导阻滞,无激素、镇痛药长期使用史。本研究经本单位

* 住院医师。研究方向:重症医学。电话:023-65075685。E-mail:luanwu120@sohu.com

通信作者:副主任医师。研究方向:重症医学。E-mail:yuanjian-guo197601@163.com

医学伦理委员会批准,所有入选患者均签署知情同意书。按随机数字表法,将患者随机分为D组与M组。两组患者年龄、性别、体质量、肿瘤分期分级、手术时间、术中单肺通气时间、术中输血量、尿量、出血量、麻醉方式等差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general condition of patients in both groups($\bar{x}\pm s$)

项目	M组	D组
年龄,岁	56±9.2	57±8
性别(男/女),例	16/8	18/6
体质量,kg	60±10	62±8
手术时间,min	192±33	204±28
失血量,ml	219.2±38.6	224.7±36.9
术中输血量,ml	1862.6±203.8	1785.3±224.5

1.2 方法

M组患者入科后即给予右美托咪定(2 ml用0.9%氯化钠溶液稀释至50 ml,4 μg/ml)持续泵入[剂量0.2~0.7 μg/(kg·h)]镇静镇痛,维持Ramsay镇静评分在3分左右,直至术后第1天早晨7:00停用。D组予同等量生理盐水泵入,给药时间同M组。

1.3 观察指标

两组分别于手术前1天(T_0)、拔管即刻(T_1)、术后1天(T_2)和术后2天(T_3)晨抽取外周静脉血,测定免疫功能总T淋巴细胞(CD3+)、Th细胞(CD3+ CD4+)、Ts细胞(CD3+ CD8+)、NK细胞(CD16+56)的绝对数及血清肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)水平。

采用流式细胞仪测定T淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+)、NK细胞(CD16+56)水平(试剂盒均为美国BD公司产品)。

采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清TNF-α、IL-6水平(试剂盒均为美国R&D公司产品)。

1.4 统计学处理

所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较采用*t*检验、多组间差异采用方差分析,组间比较用SNK法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用SPSS 13.0软件处理。

2 结果

与 T_0 点比较,D组在 T_1 时点平均动脉压(MAP)和心率(HR)显著升高($P<0.05$),M组在 T_1 时点MAP和HR较 T_0 未见明显升高。两组患者HR及MAP在 T_2 、 T_3 时点差异无统计学意义,见表2。

表2 两组患者各时点心率及平均动脉压比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of heart rate and mean arterial pressure in both groups($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	T_0	T_1	T_2	T_3
HR,次/min	M组	65±12	68±9*	74±5*	68±11*
	D组	66±11	82±10*	77±6	66±12
MAP,mm Hg	M组	83±13	76±5*	80±9*	78±12*
	D组	82±11	90±8*	82±10	80±8

与 T_0 比较: * $P<0.05$;与D组比较: # $P>0.05$

vs. at T_0 : * $P<0.05$; vs. group D: # $P>0.05$

两组患者在 T_1 、 T_2 、 T_3 时点CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、CD16+56值均较 T_0 明显下降($P<0.05$),但M组下降的幅度

较D组小($P<0.05$);与D组比较,M组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、CD16+56值在 T_2 和 T_3 时点明显增加($P<0.05$)。两组患者 T_1 、 T_2 、 T_3 时点较 T_0 点CD8+均降低,但M组在 T_2 、 T_3 时点较D组CD8+降低明显($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者各时点免疫指标测定($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Determination of immune index of patients in both groups at each time point($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	T_0	T_1	T_2	T_3
CD3+, ×10 ⁶ L ⁻¹	M组	518.05±117.14	416.75±114.83*	453.29±162.31**	487.46±147.25**
	D组	524.13±128.02	367.69±121.58*	374.98±145.06*	402.3±138.43*
CD4+, ×10 ⁶ L ⁻¹	M组	324.82±72.75	231.04±63.49*	262.36±77.24**	287.21±65.97**
	D组	319.65±86.37	218.75±58.63*	227.43±64.18*	246.52±79.35*
CD8+, ×10 ⁶ L ⁻¹	M组	268.61±47.68	176.31±48.35*	192.45±57.19**	206.11±49.78**
	D组	289.46±61.23	198.25±56.08*	231.04±63.49*	247.86±58.26*
CD4+/CD8+	M组	1.38±0.52	1.21±0.32*	1.26±0.48**	1.29±0.51**
	D组	1.32±0.36	1.07±0.25*	1.20±0.43*	1.21±0.47*
CD16+56, ×10 ⁶ L ⁻¹	M组	102.39±18.26	77.58±21.04*	84.73±14.22**	98.12±13.49*
	D组	110.51±12.43	69.42±19.17*	72.05±16.38*	76.53±17.24*

与 T_0 比较: * $P<0.05$;与D组比较: # $P<0.05$

vs. at T_0 : * $P<0.05$; vs. group D: # $P<0.05$

M组在 T_3 时点TNF-α及IL-6水平较 T_1 明显降低($P<0.05$),而D组无此差异。与D组比较,M组 T_2 、 T_3 时点TNF-α及IL-6水平明显降低($P<0.05$),见表4、表5。

表4 两组患者各时点TNF-α表达的测定($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

Tab 4 Determination of the serum levels of TNF-α in both groups at each time point($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

组别	T_0	T_1	T_2	T_3
M组	8.41±2.75	13.29±2.16	9.33±2.41*	8.85±1.74**
D组	8.62±2.12	14.63±2.98	13.98±1.67	13.17±2.35

与D组比较: * $P<0.05$;与 T_1 比较: # $P<0.05$

vs. group D: * $P<0.05$; vs. at T_1 : # $P<0.05$

表5 两组患者各时点IL-6表达的测定($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

Tab 5 Determination of the serum levels of IL-6 in both groups at each time point($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

组别	T_0	T_1	T_2	T_3
M组	113.05±26.38	137.19±32.06	122.48±24.65*	118.51±26.47**
D组	106.28±35.40	145.37±41.39	142.12±32.26	138.86±27.09

与D组比较: * $P<0.05$;与 T_1 比较: # $P<0.05$

vs. group D: * $P<0.05$; vs. at T_1 : # $P<0.05$

3 讨论

肺癌患者机体免疫活性细胞比例存在异常,存在免疫抑制和免疫调节功能紊乱,主要表现为淋巴细胞免疫分型比例失调,如CD3+、CD4+、NK细胞比例下降,CD8+细胞比例上升,CD4+/CD8+比值下降。CD4+ T细胞辅助诱导其他免疫细胞发挥抗肿瘤作用的功能减弱,其细胞数量增多,负调节效应增强;CD4+/CD8+比值下降,有利于肿瘤增殖^[1-2]。

有研究发现,α₂受体激动药对围术期患者免疫功能有影响^[3-4]。盐酸右美托咪定是一种高选择性的α₂肾上腺素受体(AR)激动药,与α₂、α₁ AR结合的比例为1 600:1,与α₂AR的亲和力是可乐定的8倍,其优势包括镇静、催眠和抗焦虑作用(α₂ AR亚型介导的自然非快速动眼睡眠作用不同于其他镇静药,具有随时可唤醒的特点);其交感神经抑制作用可降低应激状态下异常增高的心率和血压,减轻心肌耗氧,稳定血流动力学;可改善缺血再灌注损伤,抑制围术期应激反应等。右美托咪定的上述

优点已使之成为理想化的ICU镇静药^[5-6]。右美托咪定的镇痛作用亦可改善围术期的免疫功能^[7-8]。Erdogan Kayhan G等^[9]发现,ICU应用右美托咪定后可能通过下调炎症免疫应答使炎症性肠病患者在围术期获益。Wichmann MW等^[10]研究提示,围术期使用右美托咪定可改善直肠癌根治术患者的免疫状态,减少CD3+、CD4+、CD4+/CD8+和NK细胞的降低。本研究显示:肺癌患者术后ICU应用右美托咪定后能有效改善患者免疫功能,主要体现在减轻T淋巴细胞亚群、减少NK细胞。两组患者术后CD8+水平均有不同程度降低,可能与术后切除肿瘤有关。应用右美托咪定后CD8+水平的增长幅度较对照组低,从侧面反映右美托咪定调节免疫功能、抑制CD8+的负调节作用。

IL-6是公认的炎症因子,急性炎症反应中IL-6对多种细胞产生促炎作用。近年来已有大量研究报道:右美托咪定能降低炎症介质释放。Chang Y等^[11]体外实验证实,右美托咪定能抑制活化脂多糖巨噬细胞释放高迁移率族蛋白B1(HMGB1)(一种重要的促炎因子,与脓毒症患者死亡率密切相关)。Kang SH等^[12]研究发现,腹腔镜胆囊切除术中应用右美托咪定能减少术中及术后炎症细胞因子释放,同时降低术后白细胞计数和C反应蛋白(CRP)水平,表明右美托咪定在围术期降低炎症介质水平方面有一定效果。Can M等^[13]报道了右美托咪定能显著降低脊髓损伤后TNF- α 及IL-6水平,减轻脊髓损伤后炎症反应,其效果与甲基强的松龙相当。近年来研究表明,IL-6不仅在炎症反应中发挥着重要作用,还与肿瘤细胞免疫关系密切^[14]。已有研究显示:IL-6在肺癌患者中显著升高,这可能因肺癌患者存在严重的细胞免疫功能低下,机体反应性刺激单核细胞、淋巴细胞、内皮细胞及成纤维细胞等产生IL-6及TNF- α ^[15-16]。正常情况下,上述因子具有抗肿瘤、抗感染等作用,但若其持续释放且大量产生,可引起机体发热、器官病理性损伤及肿瘤发展。本研究显示,肺癌患者术后IL-6及TNF- α 较术前明显升高,与既往研究结果一致。ICU应用右美托咪定后,术后第2天及第3天血清IL-6、TNF- α 水平均较对照组显著降低(P 均 <0.05),较术后当天明显下降,差异有统计学意义。表明右美托咪定能抑制炎症因子的表达,降低术后炎症反应,可能是调节肺癌患者免疫功能的作用机制之一。当然,本研究仅为初步观察,我们下一步可能将生长激素、皮质醇等相关激素水平纳入监测指标。镇静镇痛药对免疫功能影响的参与机制需要更多更深入的基础及临床研究来阐明。

参考文献

[1] Wang WJ, Tao Z, Gu W, et al. Variation of blood T lymphocyte subgroups in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(8): 4 671.

[2] Kayser G, Schulte-Uentrop L, Siemel W, et al. Stromal CD4/CD25 positive T-cells are a strong and independent prognostic factor in non-small cell lung cancer patients, especially with adenocarcinomas[J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(3): 445.

[3] Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and im-

mune responses[J]. *J Anesth*, 2008, 22(3): 263.

[4] Ihmsen H, Saari TI. Dexmedetomidine: pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Anaesthetist*, 2012, 61(12): 1 059.

[5] Adams R, Brown GT, Davidson M, et al. Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(5): 703.

[6] Yu SB. Dexmedetomidine sedation in ICU[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 62(5): 405.

[7] Patil SK, Anitescu M. Opioid-free perioperative analgesia for hemicolectomy in a patient with opioid-induced delirium: a case report and review of the analgesic efficacy of the alpha-2 agonist agents[J]. *Pain Pract*, 2012, 12(8): 656.

[8] Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & immunomodulation[J]. *Anesthesiol Clin*, 2011, 29(4): 687.

[9] Erdogan Kayhan G, Gul M, Kayhan B, et al. Dexmedetomidine ameliorates TNBS-induced colitis by inducing immunomodulator effect[J]. *J Surg Res*, 2013, 183(2): 733.

[10] Wichmann MW, Eben R, Angele MK, et al. Fast-track rehabilitation in elective colorectal surgery patients: a prospective clinical and immunological single-centre study[J]. *ANZ J Surg*, 2007, 77(7): 502.

[11] Chang Y, Huang X, Liu Z, et al. Dexmedetomidine inhibits the secretion of high mobility group box 1 from lipopolysaccharide-activated macrophages in vitro[J]. *J Surg Res*, 2013, 181(2): 308.

[12] Kang SH, Kim YS, Hong TH, et al. Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013, 57(4): 480.

[13] Can M, Gul S, Bektas S, et al. Effects of dexmedetomidine or methylprednisolone on inflammatory responses in spinal cord injury[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(8): 1 068.

[14] Yao X, Huang J, Zhong H, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2): 125.

[15] Song XY, Zhou SJ, Xiao N, et al. Research on the relationship between serum levels of inflammatory cytokines and non-small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(8): 4 765.

[16] Abulaiti A, Shintani Y, Funaki S, et al. Interaction between non-small-cell lung cancer cells and fibroblasts via enhancement of TGF- β signaling by IL-6[J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2): 204.

(收稿日期:2014-01-13 修回日期:2014-03-06)