

舒芬太尼对肿瘤患者免疫功能的影响

陈 琴¹, 杨金凤^{2*}

(1. 南华大学, 湖南 衡阳 421001; 2. 湖南省肿瘤医院麻醉科)

摘 要: 手术创伤以及麻醉过程均抑制患者的免疫功能,并在一定程度上影响其预后和转归。舒芬太尼作为一种手术创伤以及麻醉过程中被广泛使用的强效镇痛药,在一定程度上也影响了患者的免疫功能。本文简述了舒芬太尼的基本概况,并从与其他镇痛药的药效比较、给药途径和复合用药与否等三方面综述了舒芬太尼对患者免疫功能的影响。

关键词: 舒芬太尼; 肿瘤; 免疫功能

中图分类号: R97 **文献标识码:** A

目前,世界范围内的多发病和常见病非恶性肿瘤莫属,其发病率和死亡率一直居高不下,是很多临床工作者棘手的问题。恶性肿瘤患者免疫功能普遍低下,外科手术是早中期癌症患者的主要治疗方式。但是手术创伤以及麻醉过程都可能进一步抑制患者的免疫功能,并在一定程度上影响其预后和转归^[1]。研究表明,手术创伤以及麻醉过程导致的细胞介导免疫功能抑制,是术后肿瘤发生复发、转移的主要原因^[2]。因此,选择合适、有效的药物调整机体的应激反应,减轻手术创伤和麻醉引起的免疫抑制作用至关重要。舒芬太尼作为一种强效镇痛药,对手术创伤引起的应激反应,在围手术期与术后镇痛和晚期癌症患者的镇痛治疗中具有举足轻重的作用。本文就目前临床上较为常用的阿片类镇痛制剂——舒芬太尼(sulfentanil)对肿瘤患者的免疫功能的影响进行综述。

1 舒芬太尼的概况

舒芬太尼是1974年合成的芬太尼的衍生物,属于苯基哌啶类,是一种阿片 μ 受体激动药^[3]。其化学名为N-[4-(甲氧甲基)-1-[2-(2-噻吩基)乙基]-4-哌啶基]-N-苯丙酰胺,分子式为 $C_{22}H_{30}N_2O_2 \cdot S \cdot C_6H_5O_7$,其化学结构如图1所示。

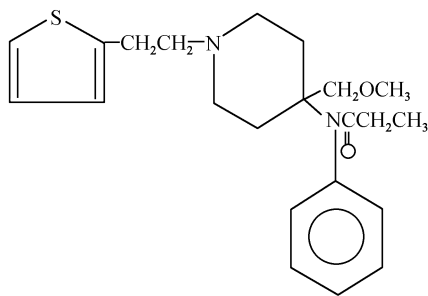


图1 舒芬太尼的化学结构

与芬太尼相比,舒芬太尼是一种脂溶性高、血浆蛋白结合率高、给药途径广、毒性作用低和安全范围广的强效镇痛药(约为芬太尼的5~10倍)。此外,它对心血管系统和血流动力学的影响较小,能够较好地抑制气管插管和手术中刺激所导致的应激反应和呼吸抑制等不良反应,并且药效快,苏醒快^[4]。

2 舒芬太尼对免疫功能的影响

2.1 舒芬太尼与其他镇痛药对患者免疫功能影响的比较

舒芬太尼可抑制细胞免疫功能。阿片受体不但存在于中枢神经系统,亦大量分布于免疫细胞,包括淋巴细胞、NK细胞及巨噬细胞等。大量文献研究证实,阿片类药物即可通过作用于免疫细胞表面的 μ 受体直接抑制免疫系统,又可通过中枢神经系统的 μ 受体激活下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统及交感神经—肾上腺髓质系统,促使糖皮质激素和儿茶酚胺释放,从而抑制细胞免疫功能。

邢玉英等^[5]对比研究了芬太尼、舒芬太尼以及

瑞芬太尼 3 种药物,发现 3 组药物在术后的 $CD3^+$ 细胞、 $CD4^+$ 细胞百分率和 $CD4^+/CD8^+$ 细胞均降低,表明 3 种阿片类药物均可抑制细胞免疫功能。但是,舒芬太尼的使用对食管癌患者术后 IL-2、IL-10 的分泌无明显影响,而使用芬太尼及瑞芬太尼的患者术后血液中 IL-2 浓度降低,IL-10 浓度升高。赵鹏等^[6]研究了舒芬太尼对宫颈癌患者细胞免疫功能的影响,发现使用芬太尼患者在术后 1 天血液中的 $CD3^+$ 细胞、 $CD4^+$ 细胞、 $CD4^+/CD8^+$ 细胞和 IL-2 的下降趋势以及 IL-10 的上调趋势明显高于使用舒芬太尼。黄月球等^[7]研究也表明,舒芬太尼硬膜外超前镇痛应用于乳腺癌改良根治术患者能取得较好的镇痛效果,并且 $CD3^+$ 细胞、 $CD4^+$ 细胞、 $CD8^+$ 细胞、IL-2、IL-6、IL-10 在术后不同时间点差异没有统计学意义,而对照组术后 24 h 相对于术后 0.5 h, $CD3^+$ 细胞、 $CD4^+$ 细胞、 $CD8^+$ 细胞、IL-2 明显减少,IL-6、IL-10 显著增加。同样的,在 Schneemilch 等^[8]对不同麻醉药对健康人免疫细胞增殖能力以及释放细胞因子能力的研究中也得到了相同的结论:舒芬太尼对患者免疫功能的影响更为轻微,而且能抑制患者的术后应激反应。

在细胞免疫中起主要作用的是 T 淋巴细胞亚群; $CD3^+$ 细胞是介导 T 细胞受体信号转导的关键因子,参与 T 细胞活化信号转导早期阶段的重要系列生化反应, $CD4^+$ 细胞为辅助性 T 细胞,调节或者协助免疫反应, $CD8^+$ 细胞可以通过 MHC I 与抗原直接结合, $CD4^+/CD8^+$ 细胞反应机体的免疫状态,比值增高常见于恶性肿瘤、自身免疫性疾病、病毒性感染、变态反应等^[9]。另外,很多细胞因子也参与细胞免疫,如白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 等。IL-2 又名 T 细胞生长因子 (T cell growth factor, TCRF),是 T 淋巴细胞分泌的因子,主要由 $CD4^+$ Th1 细胞分泌,具有广泛生物活性的细胞因子,并且 IL-2 是调控与活化淋巴细胞稳态起重要作用的细胞因子之一,在调控 T 细胞免疫应答中起重要作用。它不仅在调控 NK 细胞、B 细胞、单核巨噬细胞和中性粒细胞活化中也起一定作用,而且还参与抗体反应、造血和肿瘤监视作用^[10-12]。IL-10 是一种重要的免疫性抑制因子,具有很强的抗炎及免疫抑制活性,而且在免疫调节中也起关键作用。它可通过抑制 $CD8^+$ CTL 的增殖和细胞毒作用、抑制 $CD4^+$ Th1 细胞分化和细胞因子合成、抑制巨噬细胞、树突状细胞等抗原提呈细胞

(antigen-presenting cell, APC) 的抗原提呈能力以及抑制肿瘤细胞对 NK 细胞的敏感性,削弱 NK 细胞的抗肿瘤作用等机制抑制细胞免疫功能。因此,IL-10 对慢性炎症反应、自身免疫病、肿瘤和器官移植等许多疾病的发生发展都起着相当的作用^[13-14]。

可见,舒芬太尼的使用在一定程度上抑制患者的免疫功能,但是相比其他镇痛药,舒芬太尼对患者机体免疫功能的影响更为轻微,对机体应激反应的抑制作用更为明显,应用于恶性肿瘤患者术中镇痛,并起到减轻手术及麻醉对患者免疫功能的抑制作用,也更利于患者术后恢复。

2.2 舒芬太尼的给药途径对患者免疫功能的影响

周桥灵等^[15]研究表明,同等麻醉深度下,全麻方法影响腹腔镜结肠癌切除术病人围手术期的细胞免疫功能;与吸入麻醉和静吸复合麻醉相比,静脉注射咪达唑仑、舒芬太尼与维库溴铵复合麻醉患者血液中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞的降低程度最少,提示它对腹腔镜结肠癌切除术病人围手术期细胞免疫功能的抑制程度低。

杨现会等^[16]研究表明,舒芬太尼的使用方法也影响胸外科肿瘤患者免疫功能。与术后自控静脉镇痛方法相比较,术后自控硬膜外镇痛皮质醇浓度较低,而自然杀伤细胞和细胞因子诱导的杀伤细胞水平却处于较高水平,提示术后自控硬膜外镇痛可阻断伤害性刺激的上传,诱发过强的应激反应。在较低的应激状态下,皮质醇上调 NK 细胞和 CIK 细胞水平,保护患者的免疫功能。

皮质醇,即氢化可的松,是一种由肾上腺分泌的荷尔蒙,在应付压力中扮演重要角色,故又被称为“压力荷尔蒙”。皮质醇会提高血压、血糖水平和产生免疫抑制作用。皮质醇作为下丘脑—垂体—肾上腺功能轴的终末产物,其释放水平与伤害性刺激的传入有关,是应激反应的敏感指标之一^[17-18]。NK 细胞是固有免疫系统的重要组成部分,可特异直接杀伤靶细胞,也可分泌细胞因子或趋化因子调节其他免疫细胞的活性,进而激活机体的适应性免疫。NK 细胞不仅表现可直接杀伤肿瘤细胞和病毒感染的靶细胞功能,也可以通过特异性 $CD8^+$ T 细胞的调节适应性免疫应答。因此,NK 细胞对肿瘤患者术后减少肿瘤细胞转移和感染加重有重要意义^[19-22]。CIK 是一种新型的免疫活性细胞,具有增殖速度快、杀瘤活性高、杀瘤谱广等优点,已成为肿瘤生物治疗的首选方案,研究指出 CIK 细胞的主要效应细胞是

CD3⁺CD56⁺T 淋巴细胞,活化后可以产生多种细胞因子和趋化因子^[23-24]。

由此可知,舒芬太尼的给药途径影响患者的免疫功能以及应激反应,静脉注射舒芬太尼优于吸入和静吸复合麻醉,而术后自控硬膜外镇痛优于术后自控静脉镇痛。

2.3 复合用药与单独使用舒芬太尼对患者免疫功能的影响 早在 2000 年,就有研究指出 0.2% 罗哌卡因联合 0.75 μg/mL 舒芬太尼使用,不仅有较好的镇痛,还可以减少瘙痒、镇静、眩晕和尿潴留等副作用。Kaya 等^[25]对比研究单纯 0.2% 罗哌卡因与联合 0.75 μg/mL 舒芬太尼的自控硬膜外镇痛,结果显示,加入舒芬太尼明显减少了药物消耗容量,降低了镇痛评分和运动阻滞,尤其在术后早期。研究表明,与舒芬太尼复合使用时,局部麻醉药的用量可减少 40% ~ 50%,并且不影响硬膜外镇痛效果,这对患者术后早期活动以及减少局麻药相关不良反应是非常有利的。

最近研究显示,与麻醉前相比,使用地佐辛复合舒芬太尼与单独使用舒芬太尼的患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平都降低,而使用地佐辛复合舒芬太尼的患者在术后 24 h CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平明显恢复,并且术后 48 h 时 NK 细胞水平已恢复到麻醉前水平,而单独使用舒芬太尼的患者仍处于较低水平^[26]。因此,地佐辛复合舒芬太尼术后自控静脉镇痛比单独使用舒芬太尼对患者的 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的影响更小,更有利于肿瘤患者术后细胞免疫功能的恢复。

张林忠等^[27]指出,氟比洛芬酯联合舒芬太尼和单纯舒芬太尼术后镇痛都有良好的镇痛效果,但氟比洛芬酯联合舒芬太尼在术后 48 h 与术前食管癌患者静脉血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值及 NK 细胞 (CD16⁺、CD56⁺/CD3⁻) 的变化差异无统计学意义,而使用舒芬太尼的患者静脉血中 CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞术后 48 h 仍明显低于术前。胡彦艳等^[28]研究表明,舒芬太尼复合氟比洛芬酯的使用可使肺癌患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞活性下降的程度较单独使用舒芬太尼的轻,以上数据均提示联合用药可减轻免疫抑制,更有利于患者的术后恢复。

地佐辛是一种新型阿片受体混合激动—拮抗剂,它既是 μ 受体拮抗剂,又可对 κ 受体产生激动

作用,具有吸收快、分布广、消除慢、呼吸抑制作用较弱、镇痛作用强以及临床不良反应较少的特点^[29]。氟比洛芬酯是一种新型的非甾体类抗炎镇痛药,是以脂微球为药物载体,药物进入体内靶向分布到创伤及肿瘤部位后,氟比洛芬酯从脂微球中释放出来,在羧基酯酶作用下迅速水解生成氟比洛芬,通过抑制环氧化酶阻断前列腺素合成而发挥镇痛作用,起到增强阿片类药物的术后镇痛效果。

由此可见,两种药物联合应用,不仅可以产生协同作用,互相取长补短,增强镇痛效能,减少不良反应,起到满意的镇静、镇痛作用,而且对患者免疫功能的影响更小,更轻微,增加患者的满意度,提高患者的生活质量。因此,联合用药用于恶性肿瘤根治术患者,镇痛效果可靠,安全性高,免疫功能恢复快。与单独使用舒芬太尼镇痛比较,联合用药具有明显的优势,值得临床上推广应用。

综上所述,随着药理特征和药代学的研究和认识的深入,近年来,舒芬太尼在临床上和手术中被广泛应用。与芬太尼和瑞芬太尼相比较,舒芬太尼具有明显的优势:不仅镇痛效果好,而且对肿瘤患者的免疫功能抑制作用较轻微,患者术后免疫功能恢复较快。但是,它仍然存在一些不足——不良反应较多,如呼吸抑制、呼吸暂停、骨骼肌强直(胸肌强直)、肌阵挛、低血压、心动过缓、恶心、呕吐和眩晕、缩瞳和尿潴留,在注射部位偶有瘙痒和疼痛等典型的阿片样症状。因此,在临床上对其用量与用法就有严格的要求。

肿瘤患者术后自控硬膜外镇痛效果最好,对免疫功能的影响更为轻微。然而,自控硬膜外镇痛虽然镇痛效果确切,但受麻醉方法限制,其导管易脱落,不易管理。一旦出现椎管内感染,后果严重,且不易早期发现,加上导管保留时间长,容易出现如打折、折断和硬膜外血肿等其他并发症,还有发生神经损伤的潜在危险性。因此,自控硬膜外镇痛的安全性、可靠性以及可行性还有待更进一步的研究。

联合用药不但可以增强镇痛作用,还可以互相协调,取长补短,减少其不良反应。然而,联合用药时,药物之间是怎样相互协调,通过调节哪些信号通路以及影响哪些反馈机制来减少机体的不良反应,使患者免疫功能快速恢复,这些都有尚待研究。

参考文献:

[1] Page GG. Surgery-induced immunosuppression and post-

- operative pain management [J]. AACN Clin Issues, 2005,16(3):302-309.
- [2] Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence[J]. Br J Anaesth, 2010,105(2):106-115.
- [3] Junttila EK, Karjalainen PK, Ohtonen PP, et al. A comparison of paracervical block with single-shot spinal for labour analgesia in multiparous women: a randomised controlled trial[J]. Int J Obstet Anesth, 2009,18(1):15-21.
- [4] 张宁平, 钱金桥. 舒芬太尼的药理学特点及自控镇痛的应用进展[J]. 西南军医, 2010,12(6):1151-1153.
- [5] 邢玉英, 马艳辉. 舒芬太尼、瑞芬太尼或芬太尼对食管癌根治术病人细胞免疫功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2008,11(28):11.
- [6] 赵鹏, 潘振祥, 张丽, 等. 舒芬太尼对宫颈癌患者细胞免疫功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2008,23(29):4111-4112.
- [7] 黄月球, 张明威. 乳腺癌改良根治术患者舒芬太尼硬膜外超前镇痛效果及对免疫功能的影响[J]. 中国药师, 2013,16(11):1713-1714.
- [8] Schneemilch CE, Hacheuberg T, Amorge S, et al. Effects of different anaesthetic agents on immune cell function in vitro[J]. Eur J Anaesthesiol, 2005,22(8):616-623.
- [9] Dupont G, Demaret J, Venet F, et al. Comparative dose-responses of recombinant human IL-2 and IL-7 on STAT5 phosphorylation in CD4⁺ FOXP3⁻ cells versus regulatory T cells: A whole blood perspective[J]. Cytokine, 2014,69(1):146-159.
- [10] Waldron-Lynch F, Kareclas P, Irons K, et al. Rationale and study design of the Adaptive study of IL-2 dose on regulatory T cells in type 1 diabetes (DILT1D): a non-randomised, open label, adaptive dose finding trial[J]. BMJ Open, 2014,4(6):e005559.
- [11] Shevach EM. Application of IL-2 therapy to target T regulatory cell function[J]. Trends Immunol, 2012,33(12):626-632.
- [12] Sinuani I, Beberashvili I, Averbukh Z, et al. Role of IL-10 in the progression of kidney disease[J]. World J Transplant, 2013,3(4):91.
- [13] Sabat R, Griitz G, Warszawska K, et al. Biology of interleukin-10[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010,21(5):331-344.
- [14] Iwasaki Y. Subacute cerebellar ataxia and atrophy developed in a young woman with systemic lupus erythematosus whose cerebrospinal fluid was positive for antineuronal cell antibody[J]. Lupus, 2012,21(3):324-328.
- [15] 周桥灵, 梁桦, 刘洪珍, 等. 不同全麻下腹腔镜结肠癌切除术病人围术期细胞免疫功能的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2011,31(8):909-912.
- [16] 杨现会, 董铁立. 不同术后镇痛方法对胸外科肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2009,32(12):4-6.
- [17] Gragnoli C. Hypothesis of the neuroendocrine cortisol pathway gene role in the comorbidity of depression, type 2 diabetes, and metabolic syndrome[J]. Appl Clin Genet, 2014,7:43-53.
- [18] Ayari H. Respective roles of cortisol, aldosterone and angiotensin II during pathophysiology of atherosclerosis[C]. Ann Biol Clin (Paris), 2013,71(4):381-388.
- [19] 李艳, 贾寒冰, 高硕君, 等. NK 细胞发育与耐受的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2013,36(5):351-354.
- [20] Beziat V, Traherne JA, Liu LL, et al. Influence of KIR gene copy number on natural killer cell education[J]. Blood, 2013,121(23):4703-4707.
- [21] Vivier E, Tomasello E, Baratin M, et al. Functions of natural killer cells[J]. Nat Immunol, 2008,9(5):503-510.
- [22] Schuch A, Hoh A, Thimme R. The role of natural killer cells and CD8⁺ T cells in hepatitis B virus infection[J]. Front Immunol, 2014,3(5):258.
- [23] Pievani A, Borleri G, Pende D, et al. Dual-functional capability of CD3⁺ CD56⁺ CIK cells, a T-cell subset that acquires NK function and retains TCR mediated specific cytotoxicity[J]. Blood, 2011,118(12):3301-3310.
- [24] Sangiolo D. Cytokine induced killer cells as promising immunotherapy for solid tumors[J]. J Cancer, 2011,2:363-368.
- [25] Kaya T, Buyukkocak U, Basar H, et al. Comparison of epidural ropivacaine 0.2% and ropivacaine 0.2% in combination with sufentanil 0.75 microg mL⁻¹ for post-caesarean analgesia[J]. Agri, 2008,20(4):30-37.
- [26] 靳红绪, 李凤丹, 张同军, 等. 地佐辛复合舒芬太尼术后自控静脉镇痛对肿瘤患者 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平的影响[J]. 实用医学杂志, 2013,29(6):982-984.
- [27] 张林忠, 朱镭. 氟比洛芬酯联合舒芬太尼术后静脉镇痛对食管癌患者淋巴细胞亚群的影响[J]. 山西医科大学学报, 2009,40(4):356-359.
- [28] 胡彦艳, 秦丹丹, 叶凤青, 等. 舒芬太尼复合氟比洛芬酯 PCIA 对老年肺癌根治术患者细胞免疫功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2013,29(10):963-964.
- [29] 耿立成, 李丽, 冯洁. 地佐辛药理及临床应用新进展[J]. 医学综述, 2012,8(23):4029-4031.