

右美托咪定对乳腺癌根治术患者 Th1/Th2 细胞因子的影响

姜慧芳, 周惠丹, 连燕虹, 方 军

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘 要: [目的] 观察右美托咪定对乳腺癌根治术患者 Th1/Th2 细胞因子的影响。[方法] 择期行乳腺癌根治术患者 60 例, 采用随机数字法, 分为对照组和右美托咪定组。右美托咪定组予以右美托咪定 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量, 随后以 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$ 静脉输注右美托咪定至术毕。对照组予以等量生理盐水。分别于给药麻醉诱导前(T_0)、手术结束时(T_1)、手术结束 1h(T_2)、手术结束 24h(T_3)和手术结束 72h(T_4)抽取外周静脉血样, 采用 ELISA 法测定血浆 IFN- γ 、IL-2、IL-4 和 IL-10 浓度, 计算 IFN- γ /IL-4。[结果] T_0 时点, 对照组和右美托咪定组各指标无显著差异。与对照组相比, 右美托咪定组 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时点的 IL-2、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 升高, IL-10 降低, 而各时点 IL-4 差异无统计学意义。[结论] 右美托咪定可调节机体细胞免疫功能, 改善 Th1/Th2 细胞平衡。

关键词: 右美托咪定; 乳腺肿瘤; 细胞因子

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)06-0496-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.06.B011

Effect of Dexmedetomidine on the Ratio of Th1/Th2 Cytokines in Patients Undergoing Breast Cancer Surgery

JIANG Hui-fang, ZHOU Hui-dan, LIAN Yan-hong, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the effect of dexmedetomidine on the ratio of Th1/Th2 cytokines in patients undergoing breast cancer surgery. [Methods] Sixty patients scheduled for breast cancer surgery were enrolled. Patients were randomly divided into two groups: dexmedetomidine group ($n=30$) and control group ($n=30$). The dexmedetomidine group was infused with a $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ loading dose following by infusion of $0.5\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$. The equal volume of saline was given in control group. Venous blood samples were obtained before induction. Plasma concentration of IFN- γ , IL-2, IL-4 and IL-10 at the end of operation and 1, 24, 72h after operation were detected. The IFN- γ /IL-4 ratio was calculated. [Results] There was no significant difference between the two groups before induction ($P>0.05$). Compared with control group, the concentration of IL-2, IFN- γ , the ratio of IFN- γ /IL-4 were significantly increased at the end of operation and 1, 24, 72h after operation in dexmedetomidine group ($P<0.05$), while IL-10 decreased. There was no significant change of IL-4 at each time point ($P>0.05$). [Conclusion] Dexmedetomidine can improve the cellular immune function, shifting the Th1/Th2 cytokines balance toward Th1 in patients undergoing breast cancer surgery.

Subject words: dexmedetomidine; breast neoplasms; cytokine

乳腺癌已成为威胁妇女健康的常见疾病, 目前手术是治疗乳腺癌的主要手段。正常情况下, 机体 Th1/Th2 细胞因子处于相对平衡状态, 手术创伤、麻醉、疼痛均可抑制机体细胞免疫功能, Th1/Th2 右偏

可导致术后肿瘤的生长转移和扩散。因此预防 Th1/Th2 失衡, 对肿瘤患者的预后有显著意义。右美托咪定是高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 可能通过影响 Th1/Th2 失衡发挥免疫调节作用。本研究拟评价右美托咪定对乳腺癌根治术患者 Th1/Th2 细胞因子的影响, 为麻醉围术期合理用药提供依据。

通讯作者: 方 军, 主任医师, 学士; 浙江省肿瘤医院麻醉科, 浙江省杭州市半山桥广济路 38 号 (310022); E-mail: fangjunok@126.com
收稿日期: 2015-02-12; **修回日期:** 2015-04-17

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究已获本院伦理委员会批准,并与患者及家属签署知情同意书。2010年2月至2012年11月60例临床 $T \leq 3\text{cm}$ N_0M_0 原发性乳腺癌患者,择期行乳腺癌根治术,其中浸润型导管癌44例,浸润性小叶癌8例,导管原位癌4例,基底细胞样乳腺癌4例。采用随机数字法,分为对照组和右美托咪定组。对照组年龄39~61岁,体重48~59kg,手术时间83~106min,术中出血45~60ml。右美托咪定组年龄40~59岁,体重52~60kg,手术时间90~110min,术中出血50~60ml,两组一般资料比较无统计学差异($P>0.05$) (Table 1)。术前均无内分泌、代谢及自身免疫性疾病史,无糖皮质激素、非甾体类抗炎及阿片类药物长期用药史,术前未行放、化疗,术前无心、肺、肝、肾功能异常。

1.2 方法

入室后开放外周静脉,输注乳酸林格氏液,常规监测EKG、HR、BP、 SpO_2 和BIS。右美托咪定组麻醉诱导前输注右美托咪定(批号:13103032,江苏恒瑞医药股份有限公司)1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量,10min输注完毕,随后以0.5 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{h}$ 的速率输注至术毕;对照组予以等量生理盐水。麻醉诱导:丙泊酚1.5mg/kg,芬太尼3 $\mu\text{g}/\text{kg}$,罗库溴铵0.9mg/kg。输注丙泊酚前予以利多卡因30mg减轻丙泊酚注射痛,意识消失后放置喉罩,行机械通气,设定潮气量6~8ml/kg,呼吸频率12~20次/分,维持 PetCO_2 35~40mmHg。麻醉维持七氟烷吸入,维持BIS45~55。术中血压下降超过基础值30%静脉注射麻黄碱10mg,心率低于50次/分,静脉注射阿托品0.5mg。

1.3 观察指标

分别于麻醉给药前(T_0)、术毕(T_1)、手术结束1h(T_2)、手术结束24h(T_3)和手术结束72h(T_4)抽取外周静脉血样3ml,离心法分离血浆,-80℃冰箱保存待测,采用ELISA法测定IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10浓度,试剂盒购于上海依科赛生物制品有限公司,并计算IFN- γ /IL-4。

1.4 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

T_0 时点,对照组和右美托咪定组IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ /IL-4均无显著差异($P>0.05$)。 T_1 、 T_2 、 T_3 和 T_4 时点,右美托咪定组IFN- γ 、IL-2细胞因子高于对照组,IL-10细胞因子水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者各时点IL-4细胞因子表达均无明显差异($P>0.05$)。与对照组相比, T_1 、 T_2 、 T_3 和 T_4 时点右美托咪定组IFN- γ /IL-4高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示右美托咪定可抑制乳腺癌患者Th1细胞因子向Th2漂移(Table 2)。

Table 1 Comparison of patients' clinical data between the two groups

Factors	Control group	Dexmedetomidine group	t	P
Age(years)	43 $\pm$ 6	45 $\pm$ 5	0.94	0.35
Weight(kg)	55 $\pm$ 7	57 $\pm$ 5	1.27	0.21
Surgery time(min)	95 $\pm$ 8	97 $\pm$ 6	1.10	0.28
Blood loss(ml)	56 $\pm$ 7	58 $\pm$ 10	0.90	0.37

3 讨论

T淋巴细胞水平反映机体细胞免疫状态。而Th细胞可分化成两种功能不同的亚群(Th1型细胞和Th2型细胞)。正常状态下,Th1/Th2细胞处于相对平衡状态,Th1/Th2的平衡对肿瘤的形成发展有重要调节作用。多数肿瘤患者出现Th1细胞向Th2细胞漂移,机体出现Th1/Th2细胞平衡紊乱,以Th2细胞因子占优势为主要表现,Th1介导的细胞免疫反应受抑制,使机体处于免疫抑制状态,体内免疫监视系统对肿瘤细胞识别调控能力降低,抗肿瘤作用减弱,肿瘤细胞发生免疫逃逸使肿瘤生长复发^[1,2]。

Th1主要分泌IL-2和IFN- γ ,激活T淋巴细胞和巨噬细胞,介导细胞免疫应答,减少术后感染。Th2主要分泌IL-4和IL-10,促使B淋巴细胞分泌免疫球蛋白,介导体液免疫^[3,4]。IFN- γ 可抑制Th2细胞介导的体液免疫,纠正Th1/Th2细胞平衡。目前常用Th1、Th2分泌细胞因子的比值来衡量Th1/Th2漂移情况,IFN- γ /IL-4是目前应用的主要指标^[5,6]。患者出现Th1/Th2右偏,表明患者处于免疫抑制状态,

Table 2 Comparison of Th1/Th2 cytokines expression between the two groups (pg/ml, $\bar{x} \pm s$, n=30)

		Control group	Dexmedetomidine group	t	P
IFN- γ	T ₀	89 $\pm$ 10	91 $\pm$ 11	0.735	0.430
	T ₁	80 $\pm$ 9	86 $\pm$ 10	2.443	0.018
	T ₂	78 $\pm$ 10	85 $\pm$ 11	2.579	0.013
	T ₃	79 $\pm$ 9	87 $\pm$ 10	3.257	0.002
	T ₄	78 $\pm$ 8	81 $\pm$ 9	3.639	0.001
IL-2	T ₀	59 $\pm$ 8	60 $\pm$ 8	0.484	0.630
	T ₁	65 $\pm$ 9	70 $\pm$ 8	2.274	0.027
	T ₂	69 $\pm$ 9	75 $\pm$ 9	2.582	0.012
	T ₃	78 $\pm$ 9	83 $\pm$ 8	2.274	0.027
	T ₄	80 $\pm$ 8	88 $\pm$ 7	4.122	<0.001
IL-4	T ₀	75 $\pm$ 8	76 $\pm$ 9	0.455	0.651
	T ₁	77 $\pm$ 9	74 $\pm$ 7	1.441	0.155
	T ₂	75 $\pm$ 9	76 $\pm$ 10	0.407	0.685
	T ₃	74 $\pm$ 8	74 $\pm$ 7	0.000	1.000
	T ₄	75 $\pm$ 8	74 $\pm$ 9	0.455	0.651
IL-10	T ₀	88 $\pm$ 8	90 $\pm$ 8	0.968	0.337
	T ₁	83 $\pm$ 8	78 $\pm$ 7	2.576	0.013
	T ₂	84 $\pm$ 7	74 $\pm$ 8	5.153	<0.001
	T ₃	73 $\pm$ 8	69 $\pm$ 7	2.061	0.044
	T ₄	71 $\pm$ 7	62 $\pm$ 8	4.637	<0.001
IFN- γ /IL-4	T ₀	1.2 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.3	1.291	0.202
	T ₁	0.8 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.3	10.634	<0.001
	T ₂	0.9 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 0.3	7.596	<0.001
	T ₃	0.9 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.2	14.697	<0.001
	T ₄	1.0 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 0.3	6.076	<0.001

肿瘤细胞易生长转移。

外科和麻醉应激对机体的免疫系统影响是一个多因素复杂的过程,包括术前健康状态、手术方式、手术时间、麻醉方法和麻醉用药等。本研究选择手术时间少于 2 小时的乳腺癌手术是为了尽量减少手术的刺激因素。

右美托咪定是一种新型、高选择性肾上腺素 α_2 受体激动剂,作用于脑干蓝斑区的 α_2 -A 肾上腺素受体产生镇静催眠和抗焦虑作用,作用于脊髓的 α_2 -C 肾上腺素受体产生镇痛作用。本研究结果表明,与对照组相比,右美托咪定组患者 IL-2 和 IFN- γ 升高,IL-10 降低,Th1/Th2 漂移发生左偏,其可能机制为巨噬细胞表面有 α_2 肾上腺受体,右美托咪定作为高选择性的 α_2 肾上腺受体激动剂,激活巨噬细胞,介导细胞免疫反应,提高细胞免疫功能^[7-9]。此外手术麻醉应激状态下,交感神经兴奋产生的去甲肾上腺素,可激活 T 细胞和 NK 细胞,使 Th1/Th2 漂移发生右偏。而右美托咪定可通过激活中枢神经系统的

α_2 肾上腺受体,抑制去甲肾上腺素分泌,使 Th1/Th2 漂移左偏^[10-12]。

手术麻醉应激可致 Th1/Th2 漂移右偏,抑制机体细胞免疫功能,本研究结果表明,右美托咪定可纠正 Th1/Th2 右偏,改善 Th1/Th2 平衡,提高机体细胞免疫功能,其具体的分子机制有待进一步研究探讨。

参考文献:

- [1] Jiang ZS. Peripheral blood Th1/Th2 cytokine expression in patients with stomach cancer pre- and post-operation[J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(6): 438-440. [蒋正顺. 胃癌患者手术前后外周血 Th1/Th2 细胞因子表达 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(6): 438-440.]
- [2] Wang S, Zheng JH, Meng Y, et al. Impact of tumor microenvironment on immune cells and cancer cells from cytokines perspective [J]. Journal of Chinese Oncology, 2015, 21(3): 237-241. [王珊, 郑金华, 孟琰, 等. 从细胞因子角度看肿瘤微环境对免疫细胞及肿瘤细胞的影响 [J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(3): 237-241.]
- [3] Webster NR, Galley HF. Immunomodulation in the critically ill[J]. Br J Anaesth, 2009, 103(1): 70-81.
- [4] Koksoy S, Sahin Z, Karsli B. Comparison of the effects of desflurane and bupivacaine on Th1 and Th2 responses[J]. Clin Lab, 2013, 59(11-12): 1215-1220.
- [5] Harada T, Ozaki S, Oda A, et al. Association of Th1 and Th2 cytokines with transient inflammatory reaction during lenalidomide plus dexamethasone therapy in multiple myeloma [J]. Int J Hematol, 2013, 97(6): 743-748.
- [6] Qiu L, Yang J, Wang H, et al. Expression of T-helper-associated cytokines in the serum of pituitary adenoma patients preoperatively and postoperatively[J]. Med Hypotheses, 2013, 80(6): 781-786.
- [7] Silva D, Ponte CG, Hacker MA, et al. A whole blood assay as a simple, broad assessment of cytokines and chemokines to evaluate human immune responses to mycobacterium tuberculosis antigens[J]. Acta Trop, 2013, 127(2): 75-81.
- [8] Tan M, Zhu JC, Du J, et al. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: a prospective randomized pilot study[J]. Crit Care, 2011, 15(6): R290.
- [9] Zhang X, Wang J, Qian W, et al. Dexmedetomidine inhibits tumor necrosis factor- α and interleukin 6 in lipopolysaccharide-stimulated astrocytes by suppression of c-Jun N-terminal kinases [J]. Inflammation, 2014, 37(3): 942-949.
- [10] Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2010, 14(2): R38.
- [11] Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & immunomodulation[J]. Crit Care Clin, 2009, 25(3): 551-570.
- [12] Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, et al. Dexmedetomidine suppresses interleukin-1 β -induced interleukin-6 synthesis in rat glial cells[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(4): 1032-1038.