



麻醉药物对肿瘤患者免疫功能的影响

黄丽丽^{1,2} 张铁军^{1,2*}

作者单位：¹ 口腔系统重建与再生全国重点实验室，口腔生物医学教育部重点实验室，口腔医学湖北省重点实验室，武汉大学口腔医学（学）院；² 武汉大学口腔医院麻醉科

*通讯作者：张铁军，联系方式：027-87686242，电子邮箱：ztj@whu.edu.cn，通讯地址：湖北省武汉市洪山区珞喻路237号，430079

【摘要】 人体免疫系统包括先天性免疫和获得性免疫两大部分，为宿主抵抗病原体和肿瘤侵袭发挥重要作用。大量研究试图了解麻醉药物对免疫功能的影响。本文综述最常见的麻醉药物对肿瘤患者先天性免疫和获得性免疫的影响，包括吸入性麻醉药、静脉麻醉药、阿片类药物以及局部麻醉药。每一种麻醉药物对免疫系统有独特的影响，对于肿瘤患者需制定适合患者的特异性治疗策略，以优化短期和长期的手术疗效。

【关键词】 麻醉药物；免疫功能；肿瘤患者；肿瘤转移；手术

Effects of Anesthetics on Immune Function in Patients with Tumor

Lili Huang^{1,2}, Tiejun Zhang^{1,2,*}. (¹The State Key Laboratory of Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration, Key Laboratory of Oral Biomedicine Ministry of Education, Hubei Key Laboratory of Stomatology, School & Hospital of Stomatology, Wuhan University; ²Department of Anesthesiology, School and Hospital of Stomatology, Wuhan University.)

Correspondence: Tiejun Zhang. Tel: 027-87686242. Email: ztj@whu.edu.cn. Address: No.237, Luoyu Road, Hongshan District, Wuhan 430079, Hubei Province, P.R.China.

【Abstracts】 The immune system is classically divided into innate and adaptive components, which play an important role in the host's resistance to pathogens and tumor invasion. A large number of studies have attempted to understand the effects of anesthetics on immune function. The most commonly used anesthetic agents were chosen in this review including volatile agents, intravenous agents, opioids, and local anesthetics. Each has unique effect on the immune system. Specific treatment strategies need to be developed to improve short and long term surgical outcomes for patients with malignant tumors.

【Key words】 anesthetics; immune; tumor patients; tumor metastasis; surgery

1 引言

尽管现代医学取得了巨大进步，肿瘤仍然是世界范围内的人类主要死因^[1]。随着对肿瘤分子病理基础和新治疗靶点的研究，其治疗有了很大进展。然而，据估计2018~2040年全球超过52%的肿瘤仍然需要通过手术切除^[2]。麻醉是减轻手术应激反应的有效方法，同时借助不同的麻醉方式，手术操作能够顺利完成。此外，研究显示麻醉药物可以调节机体免疫功能，对术后肿瘤复发、转移及生存期有显著影响^[3-14]。在这篇综述中，我们将重点探讨

临床上常用麻醉药物对肿瘤患者潜在的免疫作用，希望能给麻醉医师的用药策略提供一定的参考依据。

2 人体的免疫功能

2.1 正常人体的免疫功能

人体的正常免疫分为先天性免疫（innate immunity）和获得性免疫（adaptive immunity）^[3,4]。先天性免疫系统又称非特异性免疫系统，是人类在进化过程中逐渐建立起来的天然防御系统，为宿主提供非特异性防御^[5]。自然杀伤（natural killer, NK）细胞是先天性免疫系统重要组成部分，通过

DOI: 10.12337/zgkqjxyzz.2023.06.010

基金项目：湖北省自然科学基金面上项目（项目编号：2022CFB065）

Supported by: Hubei Natural Science Foundation(No.2022CFB065)

多种途径消除循环中的异常细胞，是抑制肿瘤转移扩散的关键免疫细胞^[5,6]。

获得性免疫又称特异性免疫，可识别特异性抗原，主要由B淋巴细胞介导的体液免疫和T淋巴细胞介导的细胞免疫组成^[3-5]。B淋巴细胞通过分泌各种抗体在特异性免疫中发挥重要作用。传统的T淋巴细胞主要分为2类：CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞，前者代表细胞免疫功能，后者可识别并直接杀死肿瘤细胞。正常生理状态下这两个T细胞亚群比值保持动态平衡，维持细胞免疫功能稳定（见图1）。

2.2 肿瘤患者的免疫功能

肿瘤患者往往处于免疫失衡和低下状态，表现为先天性和获得性免疫功能紊乱^[3]。先天性免疫紊乱主要表现为，NK细胞含量和活性明显低于正常人；巨噬细胞及中性粒细胞数量及功能改变；树突状细胞分化障碍，未成熟树突状细胞大量积累，有功能成熟树突状细胞显著减少；髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSC）作为一类新型抑制性免疫细胞亚群，参与肿瘤的免疫逃逸并促进肿瘤细胞生长，在肿瘤及炎症等病理情况下大量扩增和活化^[3,4]。

肿瘤患者获得性免疫系统多表现为细胞免疫功

能紊乱，CD3⁺T、CD4⁺T淋巴细胞含量明显低于正常人，CD4⁺/CD8⁺比值下降^[3]。Wang等^[5]分析了胃癌患者和健康者外周血T淋巴细胞亚群，结果发现胃癌患者CD4⁺T淋巴细胞比例下降，CD8⁺T淋巴细胞比例升高，研究进一步发现进展期胃癌较早期胃癌患者CD4⁺T淋巴细胞更低。调节性T细胞（regulatory T cells, Treg）在肿瘤微环境中通过T细胞受体活化成为抑制性效应T细胞，可抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞的活性，同时抑制NK细胞、B细胞以及其他免疫细胞功能，导致肿瘤免疫逃逸。多种实体肿瘤患者外周血、淋巴结以及肿瘤浸润区域组织中均存在Treg比例增高的现象^[6]。

实体肿瘤每天脱落数百万个细胞进入循环，但是很少形成临床转移灶，与细胞免疫及机体抗肿瘤效应、对肿瘤转移监视密切相关。研究显示充分抑制免疫系统可能促进肿瘤转移性生长^[6,7]。

3 麻醉药物对免疫功能的影响

3.1 吸入性麻醉药物

吸入性麻醉药物是临床麻醉药物的重要组成部分，多数研究关注吸入性麻醉药的免疫抑制作用^[8-12]。体外研究表明暴露于吸入性麻醉药物（七氟醚、异氟醚和氟烷）后免疫细胞的数量和功能受损^[8-10]。挥发性麻醉药能降低NK细胞活性，氟烷能降低NK

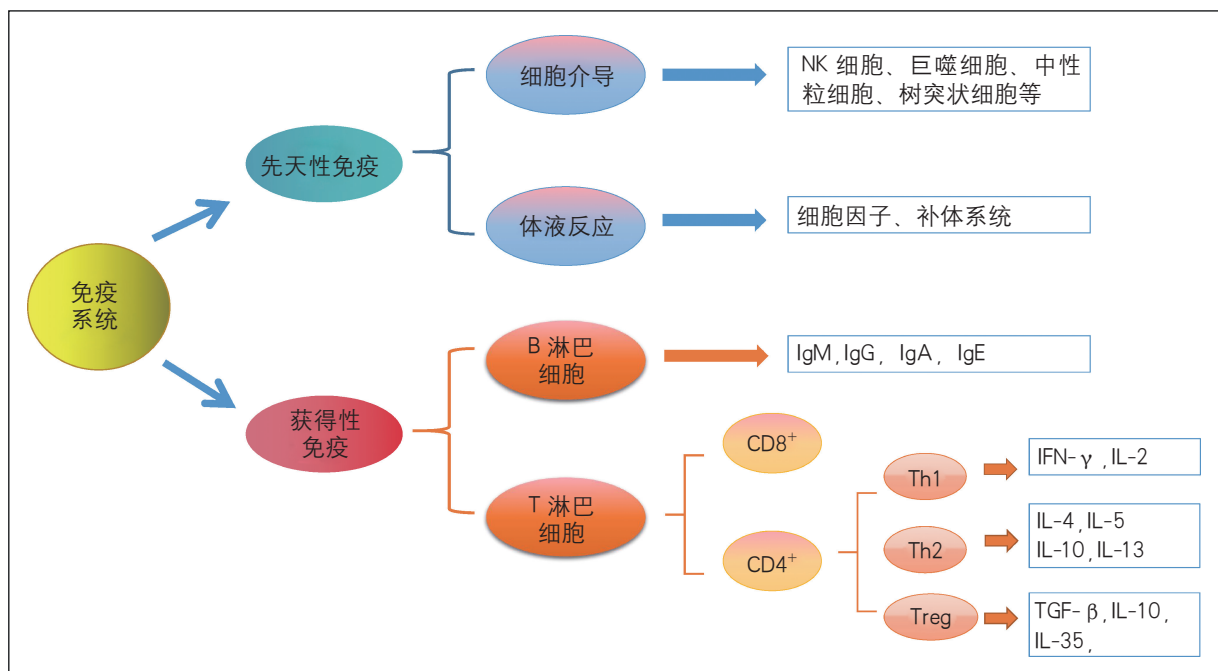


图1 免疫系统概述^[3]

细胞的数量^[7]。异氟醚和七氟醚减弱中性粒细胞的聚集和吞噬作用，而丙泊酚能更好保留此功能^[9]。

吸入性麻醉药对获得性免疫反应影响为减少淋巴细胞增殖及增加其凋亡^[10]。七氟醚通过抑制转录因子激活蛋白1，改变p38丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化，抑制CD3⁺T淋巴细胞活性^[11]。同时七氟醚和异氟醚破坏线粒体膜电位、细胞色素C释放及降低腺嘌呤核苷三磷酸（ATP）合成，剂量依赖诱导外周血T和B淋巴细胞凋亡^[12]。低氧诱导因子-1 α （hypoxia inducible factor-1 α ，HIF-1 α ）是肿瘤生长中关键调节因子，其激活能促进肿瘤血管生成、细胞增殖和转移^[13]。研究显示，HIF-1 α 可以被挥发性麻醉剂激活，而丙泊酚可以降低HIF-1 α 水平^[14]。

然而，研究显示吸入性麻醉药对缺血/再灌注损伤模型和器官移植模型具有直接保护作用^[3,15]，如果优化其吸入剂量和暴露时间，其短时间的免疫抑制是否对肿瘤患者的预后有长期的影响，还值得进一步研究。

3.2 静脉麻醉药物

3.2.1 丙泊酚

丙泊酚是临床中广泛使用的静脉麻醉剂，用于麻醉诱导和维持，其特点是起效快、恢复快^[16]。在大鼠模型中，丙泊酚不抑制NK细胞的活性，在人的外周血中，丙泊酚增加了NK细胞介导的细胞毒性^[17]。恶性肿瘤引起的局部缺氧环境常诱导HIF-1 α 表达，与较差的预后相关。Huang等^[14]发现丙泊酚在缺氧环境或人细胞培养中降低HIF-1 α 的激活。丙泊酚促进外周Th细胞的激活和分化，促进Th1样反应，改变Th1/Th2、IFN- γ /IL-4平衡，保留细胞免疫和抗肿瘤活性^[18]。

本研究团队之前的研究也显示，全凭静脉麻醉（total intravenous anesthesia, TIVA）比七氟醚麻醉能降低CD3⁺、CD4⁺，NK细胞的下降比例，缓解舌癌手术导致的细胞免疫功能抑制^[19]。然而，目前最新一项研究检测153例结直肠癌手术后免疫细胞数量，结果显示TIVA在减轻对NK细胞、T淋巴细胞等免疫细胞的抑制作用方面并不优于七氟醚麻醉^[20]。除了麻醉作用，大量研究显示丙泊酚还具有直接抗癌作用^[16,18,21]，能抑制肿瘤血管生成、减少肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡等。

一些回顾性研究表明，肿瘤手术期间的麻醉药物可能影响患者的预后^[22-24]。一项研究统计了

近10年选择性结肠癌手术患者，发现接受地氟烷麻醉的死亡率为32.6%，接受TIVA的死亡率为15.0%。结论认为，无论肿瘤-淋巴结-转移阶段如何，TIVA都与结肠癌手术更好的生存率有关^[22]。然而，一项关于2838例乳腺癌和结直肠癌手术的回顾性研究显示，虽然TIVA年生存率比七氟醚麻醉高出10%，但在调整一些混杂因素后观察到的差异却没有统计学意义^[23]。

有临床调查报告显示，麻醉医生通常倾向于使用吸入性麻醉药物：80%澳大利亚麻醉医生更喜欢在日常工作中使用吸入性麻醉药物，尽管43%的受访者表示，他们认为TIVA可以减少癌症复发（与吸入性麻醉相比），但只有29%的受访者表示在癌症手术中经常使用TIVA^[24]。未来需要更多研究探讨丙泊酚对恶性肿瘤患者手术后长期生存率的影响，这将有助于指导肿瘤患者的最佳麻醉选择。

3.2.2 右美托咪定

研究表明右美托咪定对免疫功能可能具有保护作用^[25-27]。T淋巴细胞能够表达 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 两种肾上腺素能受体，这些受体参与调节淋巴细胞功能。右美托咪定通过免疫细胞上 $\alpha 2$ 受体直接影响机体的免疫功能，也可以通过抗应激反应，对去甲肾上腺素及儿茶酚胺等递质的影响，间接影响免疫功能^[27,28]。右美托咪定通过胆碱能抗炎通路，兴奋迷走神经和n型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 亚基，缓解免疫功能的抑制程度^[29]。

最近一项Meta分析表明，围术期右美托咪定输注抑制肾上腺素、去甲肾上腺素和皮质醇释放，降低血糖、TNF- α 、IL-6和C反应蛋白，NK细胞、B淋巴细胞、CD4⁺T细胞数量、CD4⁺/CD8⁺和Th1/Th2比值与对照组比较明显增加^[30]。本研究团队之前研究结果显示，麻醉诱导前10min静脉输注负荷剂量右美托咪定，并以0.4 μ g/kg/h持续泵注至手术结束，能够显著缓解口腔癌皮瓣重建术患者免疫功能的抑制，有利于维护肿瘤患者免疫功能^[31]。

3.3 阿片类药物

阿片类药物是围术期疼痛管理的主要药物，其镇痛作用有利于减轻疼痛及手术应激反应。阿片类药物对先天免疫的影响包括抑制NK细胞毒性，减少巨噬细胞、中性粒细胞吞噬和细胞因子的产生^[32]。对于获得性免疫，阿片类药物已被证明可减少抗体产生、抑制细胞生长和T细胞介导的特异性免疫反应，并

诱导免疫细胞凋亡^[33]。这些影响的总体效应导致病原体清除率降低。阿片类药物还能通过细胞增殖和促血管生成作用对肿瘤生长产生直接影响^[32]。

阿片类药物对免疫的影响与阿片类药物种类和剂量有关，并非所有阿片类药物都产生免疫抑制。一项单中心回顾性研究显示，不同剂量的芬太尼使用对原发性肝癌治愈性肝切除术后无复发和总生存期无影响^[34]。一项对健康志愿者注射8小时低剂量瑞芬太尼的研究显示，NK细胞计数和细胞毒性没有变化^[35]。人工合成的阿片类药物曲马多不抑制免疫功能，氢吗啡酮、羟考酮和丁丙诺啡具有较低的免疫抑制活性^[36]。使用非免疫抑制的阿片类药物可能有益于高危患者，尤其是已经免疫抑制的肿瘤患者。

阿片类药物给药前后是否存在急性疼痛是阿片类药物免疫调节作用的一个重要因素^[33]。疼痛本身能促进肿瘤转移和免疫抑制作用。因此，阿片类药物对癌症患者免疫功能、总生存率和无复发生存率的影响还有待进一步研究。

3.4 局部麻醉药

局部麻醉药分为酰胺类和酯类，是区域麻醉和神经阻滞常用的药物。电压门控通道通过多方面作用减弱应激反应，减少阿片类药物和挥发性麻醉药的用量，理论上对免疫功能和抑制癌症复发是有益的^[3,37]。研究表明局麻药能影响中性粒细胞增殖、迁移、基因表达等；在酰胺类和酯类麻醉药中均观察到其对巨噬细胞和其他免疫细胞吞噬作用、趋化作用和产生超氧化物的影响^[3]。

此外，局麻药通过干扰微管延伸、细胞聚集和再附着，能够减少癌细胞的迁移和增殖。酰胺类局麻药可以促进乳腺癌和甲状腺癌细胞凋亡^[37,38]。来自临床和动物研究证据表明，围术期硬膜外镇痛能改善癌症患者复发率和生存率。然而，最近一项研究显示在保乳手术中使用局部麻醉对乳腺癌的长期预后与全身麻醉比较没有直接影响^[39]。局麻药对免疫功能的作用是否与减少全身麻醉药物使用或间接抑制交感神经系统有关仍有待进一步研究。

4 结论

麻醉药物可能是一把双刃剑，其使用并不总是带来良好的临床结局，对免疫系统的调节作用也经常被忽略。越来越多证据表明，麻醉药物选择可能影响癌症患者手术后的长期预后，然而目前没有关于肿瘤患者手术的麻醉指南，因此有必要阐明麻醉剂对肿瘤患者免疫功能的影响。

吸入性麻醉药可诱导人体免疫抑制，而静脉麻醉药丙泊酚对免疫系统具有保护作用，阿片类药物可能会促进癌症的复发和转移。局麻药可抑制癌细胞的增殖并诱导细胞凋亡。每一类麻醉药物都有可能影响先天性和获得性免疫，在某些情况下，两者之间也会互相影响。手术范围和围术期其他的干预措施包括输血、低温和其他药物使用（生物阻滞剂、抗炎药、类固醇等）也会对肿瘤患者免疫功能产生影响。因此，排除其他影响因素后，分析麻醉药物对肿瘤患者免疫功能的影响极具挑战性，未来需要更多的动物和临床随机对照试验。

参考文献

- [1] Onuma AE, Zhang HJ, Gil L, et al. Surgical stress promotes tumor progression: a focus on the impact of the immune response[J]. J Clin Med. 2020; 9(12):4096.
- [2] Perera SK, Jacob S, Wilson BE, et al. Global demand for cancer surgery and an estimate of the optimal surgical and anaesthesia workforce between 2018 and 2040: a population-based modelling study[J]. Lancet Oncol. 2021; 22(2):182-189.
- [3] Ackerman RS, Luddy KA, Icard BE, et al. The Effects of Anesthetics and Perioperative Medications on Immune Function: A Narrative Review[J]. Anesth Analg. 2021; 133(3):676-689.
- [4] Pandya PH, Murray ME, Pollok KE, et al. The immune system in cancer pathogenesis: potential therapeutic approaches[J]. J Immunol Res. 2016; 4273943.
- [5] Wang L, Shen Y. Imbalance of circulating T-lymphocyte subpopulation in gastric cancer patients correlated with performance status[J]. Clin Lab. 2013; 59(3-4):429-433.
- [6] 王俞, 崔书中. 恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(13):876-879.
- [7] Deng X, Terunuma H. Harnessing NK Cells to Control Metastasis[J]. Vaccines (Basel). 2022; 10(12):2018.
- [8] Yap A, Lopez-Olivo MA, 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.
- [9] Koutsogiannaki S, Bernier R, Tazawa K, et al. Volatile anesthetic attenuates phagocyte function and worsens bacterial loads in wounds[J]. *J Surg Res.* 2019; 233:323-330.
- [10] Jing Y, Zhang Y, Pan R, et al. Effect of Inhalation Anesthetics on Tumor Metastasis[J]. *Technol Cancer Res Treat.* 2022; 21:15330338221121092.
- [11] Loop T, Scheiermann P, Doviakue D, et al. Sevoflurane inhibits phorbol-myristate-acetate-induced activator protein-1 activation in human T lymphocytes in vitro: potential role of the p38-stress kinase pathway[J]. *Anesthesiology.* 2004; 101:710-721.
- [12] Xia SH, Zhou D, Ge F, et al. Influence of Perioperative Anesthesia on Cancer Recurrence: from Basic Science to Clinical Practice[J]. *Curr Oncol Rep.* 2023; 25(2):63-81.
- [13] Ma Z, Wang LZ, Cheng JT, et al. Targeting Hypoxia-Inducible Factor-1-Mediated Metastasis for Cancer Therapy[J]. *Antioxid Redox Signal.* 2021, 20; 34(18):1484-1497.
- [14] Huang H, Benzonana LL, Zhao H, et al. Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 α pathway with isoflurane and propofol alone and in combination[J]. *Br J Cancer.* 2014; 111:1338-1349.
- [15] Miklić Bubić M, Tonković D, Sakan S, et al. Effect of Inhalational Anesthetics on Acute Kidney Injury[J]. *Acta Clin Croat.* 2016; 55(3):464-468.
- [16] Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol[J]. *Clin pharmacokinet.* 2018; 57(12):1539-1558
- [17] Zhou M, Dai J, Zhou Y, et al. Propofol improves the function of natural killer cells from the peripheral blood of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Exp Ther Med.* 2018; 16(1):83-92.
- [18] Xia SH, Zhou D, Ge F, et al. Influence of Perioperative Anesthesia on Cancer Recurrence: from Basic Science to Clinical Practice[J]. *Curr Oncol Rep.* 2023; 25(2): 63-81.
- [19] Zhang T, Fan Y, Liu K, et al. Effects of different general anesthetic techniques on immune responses in patients undergoing surgery for tongue cancer[J]. *Anaesth Intensive Care.* 2014; 42:220-227.
- [20] Oh CS, Park HJ, Piao L, et al. Expression Profiles of Immune Cells after Propofol or Sevoflurane Anesthesia for Colorectal Cancer Surgery: A Prospective Double-blind Randomized Trial[J]. *Anesthesiology.* 2022; 136(3):448-458.
- [21] Gu L, Pan X, Wang C, et al. The benefits of propofol on cancer treatment: Decipher its modulation code to immunocytes[J]. *Front Pharmacol.* 2022; 13:919636.
- [22] Wu ZF, Lee MS, Wong CS, et al. Propofol-based total intravenous anesthesia is associated with better survival than desflurane anesthesia in colon cancer surgery[J]. *Anesthesiology.* 2018; 129(5):932-941.
- [23] Enlund M, Berglund A, Andreasson K, et al. The choice of anesthetic-sevoflurane or propofol-and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis[J]. *Ups J Med Sci.* 2014; 119:251-261.
- [24] Lim A, Braat S, Hiller J, et al. Inhalational versus propofol based total intravenous anaesthesia: practice patterns and perspectives among Australasian anesthetists[J]. *Anesth Intensive Care.* 2018; 46:480-487.
- [25] Wang K, Li C. Effects of dexmedetomidine on inflammatory factors, T lymphocyte subsets and expression of NF- κ B in peripheral blood mononuclear cells in patients receiving radical surgery of colon carcinoma[J]. *Oncol Lett.* 2018; 15(5):7153-7157.
- [26] Yang XH, Bai Q, Lv MM, et al. Effect of dexmedetomidine on immune function of patients undergoing radical mastectomy: a double blind and placebo control study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(5):1112-1116.
- [27] Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions[J]. *Korean J Anesthesiol.* 2019; 72(4):323-330.
- [28] Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, et al. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15:563-572.
- [29] Liu Z, Wang Y, Wang Y, et al. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Int Immunopharmacol.* 2016; 35:210-216.
- [30] Wang K, Wu M, Xu J, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Anaesthesia.* 2019; 123(6):777-794.

(下转 488 页)