

• 论 著 •

不同麻醉及镇痛方法对直肠癌根治术患者血清血管内皮生长因子 C 和前列腺素 E2 的影响

朱元茂, 饶传华, 李 军, 童珊珊[△]

(重庆市江津区中心医院麻醉科 402260)

摘要:目的 评估不同麻醉及镇痛方法对直肠癌根治术患者血清血管内皮生长因子 C(VEGF-C)和前列腺素 E2(PGE2)的影响。方法 将 60 例拟行直肠癌根治术的患者随机分为 3 组: A 组行全身麻醉联合硬膜外麻醉和硬膜外镇痛, B 组行全身麻醉联合硬膜外镇痛, C 组行全身麻醉联合患者自控静脉镇痛; 应用视觉模拟评分表测定患者的静态痛觉评分, 采用酶联免疫吸附试验测定麻醉诱导前及术后 48 h 时血清 VEGF-C 和 PGE2 水平, 对比分析 3 组患者静态痛觉评分、血清 VEGF-C 和 PGE2 水平。结果 所有患者均顺利完成手术, 镇痛效果良好。3 组患者术后静态痛觉评分差异无统计学意义($P>0.05$), 患者术前 VEGF-C 和 PGE2 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组患者术后血清 VEGF-C 水平明显低于术前, 差异有统计学意义($t=0.415, P<0.05$); 3 组患者术后 VEGF-C 血清水平组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组患者术后血清 PGE2 水平与术前比较差异有统计学意义($t=0.601, P<0.05$); 3 组患者术后 PGE2 水平组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 全身麻醉联合硬膜外麻醉和镇痛能更有效降低直肠癌根治术患者血清 VEGF-C 水平, 有可能利于降低肿瘤复发率, 值得进一步研究。

关键词:硬膜外麻醉; 全身麻醉; 直肠肿瘤; 血管内皮生长因子 C; 前列腺素 E 类

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.025 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)16-2400-03

Different anesthesia and analgesia effects for VEGF-C and PGE2 in radical resection of rectal carcinoma

ZHU Yuanmao, RAO Chuanhua, LI Jun, TONG Shanshan[△]

(Department of Anesthesiology, Central Hospital of Jiangjin District, Chongqing 402260, China)

Abstract: Objective To explore the different anesthesia and analgesia effects for serum vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and prostaglandin E2 (PGE2) in radical resection of rectal carcinoma. **Methods** Totally 60 cases of rectal carcinoma patients were randomly divided into three groups, the group A: general anesthesia combined with intraoperative epidural anesthesia, postoperation epidural anesthesia; the group B: general anesthesia combined with postoperation epidural anesthesia; the group C: general anesthesia combined with patient-controlled intravenous analgesia. The static pain score were evaluated by visual analogue scale; the VEGF-C and PGE2 were measured by enzyme linked immunosorbent assay in anesthesia induction and 48 h after surgery. All the three group patients' data were compared. **Results** All patients were successfully completed surgery; analgesic effect was satisfied. There were no statistically significant in static pain score among three groups ($P>0.05$). Before the surgery, there were no statistically significant in VEGF-C and PGE2 among three groups ($P>0.05$). After the surgery, the level of serum VEGF-C in group A was significantly lower than that before operation ($t=0.415, P<0.05$), there were statistically significant in VEGF-C among three groups ($P<0.05$). After the surgery, there were statistically significant in PGE2 before and after operation in group A ($t=0.601, P<0.05$), there were not statistically significant in PGE2 among three groups ($P>0.05$). **Conclusion** The general anesthesia combined with intraoperative epidural anesthesia, postoperation epidural anesthesia can more effective reduce the VEGF-C serum concentration in radical resection of rectal carcinoma, which is possible to reduce tumor recurrence.

Key words: epidural anesthesia; general anesthesia; rectal carcinoma; vascular endothelial growth factor C; prostaglandin E

直肠癌是临床较为常见的恶性肿瘤, 有研究认为, 结直肠癌呈不断高发趋势, 将会成为威胁我国人民健康的最常见的恶性肿瘤^[1]。直肠癌根治术是中、晚期直肠癌常见的外科处理方式, 但是恶性肿瘤存在不可避免的复发及转移可能^[2]。近年来研究表明, 局部麻醉及镇痛可以降低肿瘤复发及转移的可能; 血清血管内皮生长因子 C(VEGF-C)和前列腺素 E2(PGE2)都是恶性肿瘤血管形成、复发及转移的关键因子^[3-4]。因此, 本研究对 60 例拟行开腹直肠癌根治术的患者进行分组, 并用不同麻醉及镇痛方法进行处理, 检测其血清 VEGF-C 和 PGE2 水平, 从而间接观察局部麻醉及镇痛对肿瘤复发及转移的影响, 以提高认识, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 4 月至 2015 年 12 月本院胃肠外科拟行开腹直肠癌根治术的患者 60 例作为研究对象, 其中男 47 例, 女 13 例, 年龄 37.5~57.9 岁, 美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 I~II 级。根据 2012 年美国癌症联合委员会及国际抗癌联盟最新结直肠癌分期^[5], 其中 II a 期 4 例, II b 期 8 例, II c 期 14 例, III a 期 14 例, III b 期 8 例, III c 期 12 例。直肠癌根治术术式主要根据癌灶的位置及分期, 术式有 3 种, 其中经腹会阴联合切除 (Miles 手术) 32 例, 经腹低位切除和腹膜外一期吻合术 18 例, 保留肛括约肌的直肠癌切除术 10 例。上述患者随机分为 3 组, 每组各 20 例, 3 组患者在性别比、年龄、直

肠癌分期、手术方式及 ASA 分级方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 (1)患者首次就诊并行直肠癌根治术,且无其他恶性肿瘤病史;(2)患者无感染及其他炎性疾病病史;(3)无近期输血及献血史;(4)无椎管内麻醉禁忌;(5)无糖尿病、结核及免疫系统疾病;(6)无肝肾功能严重损害;(7)患者知情同意并符合伦理道德规范。

1.3 方法 所有患者术前进行沟通、交流,交代相关注意事项,尽可能消除患者心理焦虑及紧张情绪。常规术前禁食 12 h,禁饮 6 h,术前 30 min 肌肉注射苯巴比妥钠 0.1 mg,阿托品 0.5 mg。患者入手术室后开放静脉通道,以 5.5 L/min 浓度给氧。A 组行全身麻醉联合硬膜外麻醉和硬膜外镇痛,患者取侧卧位,取 L1~L2 间隙行硬膜外麻醉,静脉推注 1%罗哌卡因 8~12 mL,根据手术时间硬膜外追加局部麻醉药物罗哌卡因;全身麻醉诱导,诱导药物(丙泊酚 1.0~1.5 mg/kg,咪达唑仑 0.05~0.10 mg/kg,注射用苯磺酸顺阿曲库铵 0.15~0.20 mg/kg)诱导置入喉罩,连接麻醉机,行机械控制通气,通气参数:呼吸频率 10~12 次/分,潮气量 9~10 mL/kg,氧流量 1.5~2.0 L/min,吸呼比 1:2,监测呼气末二氧化碳分压并动态调节;麻醉维持:根据麻醉深度监测患者生命体征,间断加入苯磺酸顺阿曲库铵、芬太尼,持续泵入丙泊酚,术毕停药;硬膜外镇痛用药为 0.894%罗哌卡因(10 毫升/支)2 支+舒芬太尼 1 支(50 μ g)+生理盐水至 100 mL。B 组行全身麻醉联合硬膜外镇痛,患者取侧卧位,取 L1~L2 间隙行硬膜外置管,全身麻醉诱导及维持同 A 组;硬膜外镇痛方法同 A 组。C 组行全身麻醉联合患者自控静脉镇痛,全身麻醉方法同 A 组,患者自控静脉镇痛用药[舒芬太尼注射液,剂量=体质量(kg) $\times$ 2.0 μ g,速度 2 mL/h,镇痛泵注间隔时间 15 min,患者自控泵注剂量 0.5 mL,生理盐水 100 mL]。应用视觉模拟评分(VAS)于患者术后 2、4、8、12 h 及 48 h 对 3 组患者分别进行静态痛觉评分。分别于麻醉诱导前及术后 48 h 采集患者肘静脉血 5 mL,置于 1 500 r/min 离心机中离心 15 min,将离心后血清标记并采用酶联免疫吸附试验检测血清 VEGF-C 和 PGE2 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验及方差分析;静态痛觉评分用 [$M(P_{25}\sim P_{75})$]四分位数间距表示,采用秩和检验;检验水平 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者术后静态痛觉评分 见表 1。所有患者均顺利完成手术,镇痛效果良好。3 组患者术后静态痛觉评分差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 3 组患者术后静态痛觉评分 [$M(P_{25}\sim P_{75})$,分]					
组别	术后 2 h	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 48 h
A 组	4(3~5)	4(3~5)	3(2~4)	3(2~4)	1.0(0~1)
B 组	5(4~6)	4(3~5)	2(1~3)	3(2~4)	1.5(0~2)
C 组	4(3~5)	4(3~5)	4(3~5)	2(1~3)	0.0(0~0)

2.2 3 组患者血清 VEGF-C 水平比较 见表 2。3 组患者术前血清 VEGF-C 水平比较差异无统计学意义($t=3.152, P>0.05$)。3 组患者术后 VEGF-C 水平明显低于术前,差异均有统计学意义($t=0.415, 0.766, 0.817, P<0.05$);术后 3 组患者 VEGF-C 水平比较差异均有统计学意义($t=28.014, P<$

0.05)。

表 2 3 组患者血清 VEGF-C 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)			
组别	术前	术后 48 h	术后 VEGF-C 降低水平
A 组	405 $\pm$ 43	214 $\pm$ 23 [#]	184 $\pm$ 17
B 组	398 $\pm$ 51	282 $\pm$ 41 [#]	103 $\pm$ 25
C 组	409 $\pm$ 49	322 $\pm$ 33 [#]	71 $\pm$ 33

注:与同组术前比较,[#] $P<0.05$

2.3 3 组患者血清 PGE2 水平比较 见表 3。3 组患者术后 PGE2 水平明显低于术前,差异均有统计学意义($t=0.601, 1.305, 1.423, P<0.05$);3 组患者术后 PGE2 血清水平比较差异无统计学意义($t=4.207, P>0.05$)。

表 3 3 组患者血清 PGE2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)			
组别	术前	术后 48 h	术后 PGE2 降低水平
A 组	327 $\pm$ 41	277 $\pm$ 36 [#]	54 $\pm$ 7
B 组	339 $\pm$ 39	289 $\pm$ 28 [#]	58 $\pm$ 8
C 组	336 $\pm$ 37	286 $\pm$ 35 [#]	47 $\pm$ 5

注:与同组术前比较,[#] $P<0.05$

3 讨 论

近年来,部分学者认为合适的手术麻醉及镇痛方法可以降低恶性肿瘤复发的概率^[2]。Lin 等^[6]应用不同麻醉方法对卵巢浆液性囊腺癌进行随访研究发现,硬膜外麻醉相对于全身麻醉,能有效降低卵巢浆液性囊腺癌的复发率,延长患者生存时间。部分国内外学者应用不同的镇痛方法对前列腺癌进行随访研究发现,硬膜外镇痛相对于阿片类药物镇痛,能有效降低患者术后复发的概率^[7-8]。因此,本研究对直肠癌患者应用不同麻醉及术后镇痛方法后,对与恶性肿瘤复发及转移密切相关的因子(VEGF-C、PGE2)进行观察研究,从而间接衡量恶性肿瘤复发及转移概率。

VEGF 是促进新生血管生成、发展的关键因子^[8]。恶性肿瘤的复发及转移高度依赖新生血管的生成。有学者研究认为,血清 VEGF 的检测可以作为结直肠癌治疗及预后的指标。目前,对于肿瘤切除能否降低血清 VEGF 水平仍然存在很多争论。国内学者杨焕东等^[9]通过对 117 例原发性肝癌患者手术前及手术(包括介入手术)后 2 周血清 VEGF 水平进行检测发现,手术能降低血清 VEGF 水平。但是另外一些学者则认为,肿瘤切除术本身反而能刺激 VEGF 高表达,尤其是在手术 24 h 内。本研究结果与杨焕东等^[9]结果一致,其原因可能是:(1)肿瘤瘤灶本身的切除,造成肿瘤细胞 VEGF 来源减少;(2)本研究血清 VEGF 采集时间为术后 48 h,采集静脉血时间相对较长,避开了手术应激的刺激。

不同的麻醉及镇痛方法对血清 VEGF 水平是有影响的。本研究认为,全身麻醉联合硬膜外麻醉和镇痛能更有效降低直肠癌根治术患者血清 VEGF-C 水平,其可能原因是:(1)硬膜外麻醉的应用能有效减少中枢有害刺激信号,从而降低应激反应。全身麻醉的机制主要是针对大脑边缘系统、下丘脑、大脑皮层的投射系统,并不能减少中枢有害刺激信号的接受,患者身体的应激反应仍然存在。腰硬联合麻醉使患者的急性应激减少,从而减少急性应激对机体的损害。(2)硬膜外麻醉联合镇痛能有效降低阿片类药物的使用量。有研究认为,阿片类药物可抑制细胞免疫,增加 PGE2 水平;PGE2 水平增加又会诱导血管再生,增强肿瘤复发及转移的概率^[10]。

PG 是一种非常重要的细胞生成及调节因子,生理情况

下,血清 PGE2 水平是非常低的;PGE2 的高表达与恶性肿瘤的发生和发展具有高度相关性。国内学者张沿君^[11]认为,PG 在肿瘤的发生和发展中起非常重要的作用,其中 PGE2 最为密切。PGE2 在恶性肿瘤生长过程中作用广泛,除诱导新生血管生成外,还对肿瘤细胞增生、免疫抑制等起重要作用。徐志刚等^[12]认为,肺癌手术切除能有效降低血清 PGE2 水平,从而提高患者免疫功能,降低肿瘤复发的概率。本研究结果与上述结果较为一致,直肠癌切除术后患者 PGE2 水平明显降低,但是不同的麻醉及镇痛方法对 PGE2 水平影响不大。有研究认为,急性疼痛能增加患者 PGE2 及 β -内啡肽的产生,从而抑制自然杀伤细胞的活性,导致体液免疫功能下降。本研究采用不同的麻醉及镇痛方法,其静态痛觉评分组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),相同痛觉刺激下也可能导致血清 PGE2 水平组间差异不大。

本研究应用不同的麻醉及镇痛方法对直肠癌根治术后患者的 VEGF-C、PGE2 水平进行检测,并对其临床意义进行讨论。探讨不同麻醉及镇痛方法对恶性肿瘤复发及转移的影响,有利于临床麻醉方式的优化,进而提高临床疗效。本研究的不足主要是 VEGF-C、PGE2 水平检测只能间接反映肿瘤复发及转移概率,患者实际的肿瘤复发及转移概率需要大样本、多中心长期研究。

综上所述,不同麻醉及镇痛方法的直肠癌根治术患者术后血清 VEGF-C、PGE2 水平明显降低,这可能与癌灶切除有密切关系。相对于全身麻醉联合硬膜外镇痛,全身麻醉联合患者自控静脉镇痛,全身麻醉联合硬膜外麻醉和镇痛更能降低血清 VEGF-C 水平,有可能减少肿瘤复发及转移概率,值得临床进一步研究。

参考文献

- [1] 赵权权,史晓辉,傅传刚,等. 直肠癌新辅助放化疗后淋巴结转移危险因素评估及其临床意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(9): 1040-1043.
- [2] 宋伟华,李晓勇,周百中. 腹腔镜结直肠癌根治术治疗老年结直肠癌患者的疗效及对胃肠功能的影响[J]. 中国老
- [4] 张菁茹,王丽丽,高淑文,等. 75 例大肠癌骨转移预后影响因素的回顾性分析[J]. 安徽医药, 2013, 17(5): 806-807.
- [5] Lewis AL, Holden RR, Chung ST, et al. Feasibility, safety and pharmacokinetic study of hepatic administration of drug-eluting beads loaded with irinotecan (DEBIRI) followed by intravenous administration of irinotecan in a porcine model[J]. J Mater Sci Mater Med, 2013, 24(1): 115-127.
- [6] Shaikh IM, Tan KB, Chaudhury A, et al. Liposome co-encapsulation of synergistic combination of irinotecan and doxorubicin for the treatment of intraperitoneally grown ovarian tumor xenograft[J]. J Control Release, 2013, 172(3): 852-861.
- [7] 丁忆远,杨玉琴,鲁立文. 大肠癌转移动物模型研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(4): 921-924.
- [8] 周建红,李桂生,李高峰,等. 伊立替康联合雷替曲塞在晚期结直肠癌二线化疗中的疗效及安全性研究[J]. 中国全

年学杂志, 2014, 34(23): 6624-6625.

- [3] Wuethrich PY, Hsu Schmitz SF, Kessler TM, et al. Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study[J]. Anesthesiology, 2010, 113(3): 570-576.
- [4] 季蒙,陶军,王庆利,等. 不同麻醉方式对直肠癌根治术患者免疫功能的影响[J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 385-387.
- [5] 杨军,郭睿,康安静,等. 一种新的结直肠癌组织学分型、分级-评分方案[J]. 南方医科大学学报, 2014, 14(2): 169-173.
- [6] Lin L, Liu C, Tan H, et al. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis[J]. Br J Anaesth, 2011, 106(6): 814-822.
- [7] 王国武,李超,胡啸玲. 不同浓度七氟醚对人前列腺癌细胞增殖与侵袭能力的影响[J]. 天津医药, 2016, 44(2): 159-161.
- [8] Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence[J]. Br J Anaesth, 2010, 105(2): 106-115.
- [9] 杨焕东,杨桂莲,张春元,等. 肝癌患者血清血管内皮生长因子和内皮抑素水平的变化及意义[J]. 中国全科医学, 2011, 14(18): 2034-2036.
- [10] 涂亮. 创伤应激对大鼠 Walker-256 移植瘤生长及增殖活性的影响研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2012.
- [11] 张沿君. mPGES-1 相关结直肠癌变机制的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(8): 652-655.
- [12] 徐志刚,陈立,吕晓艳,等. 塞来昔布对 Lewis 肺癌细胞的增殖抑制作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2010, 36(1): 58-62.

(收稿日期: 2017-02-05 修回日期: 2017-04-12)

(上接第 2399 页)

- [4] 张菁茹,王丽丽,高淑文,等. 75 例大肠癌骨转移预后影响因素的回顾性分析[J]. 安徽医药, 2013, 17(5): 806-807.
- [5] Lewis AL, Holden RR, Chung ST, et al. Feasibility, safety and pharmacokinetic study of hepatic administration of drug-eluting beads loaded with irinotecan (DEBIRI) followed by intravenous administration of irinotecan in a porcine model[J]. J Mater Sci Mater Med, 2013, 24(1): 115-127.
- [6] Shaikh IM, Tan KB, Chaudhury A, et al. Liposome co-encapsulation of synergistic combination of irinotecan and doxorubicin for the treatment of intraperitoneally grown ovarian tumor xenograft[J]. J Control Release, 2013, 172(3): 852-861.
- [7] 丁忆远,杨玉琴,鲁立文. 大肠癌转移动物模型研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(4): 921-924.
- [8] 周建红,李桂生,李高峰,等. 伊立替康联合雷替曲塞在晚期结直肠癌二线化疗中的疗效及安全性研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(5): 555-557.
- [9] Verreault M, Strutt D, Masin D, et al. Irinophore CTM, a lipid-based nanoparticulate formulation of irinotecan, is more effective than free irinotecan when used to treat an orthotopic glioblastoma model [J]. J Control Release, 2012, 158(1): 34-43.
- [10] 曹玉娟,王德林,刘承伟,等. 伊立替康或奥沙利铂联合卡培他滨治疗结直肠癌伴肝转移的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(9): 593-596.
- [11] 汪云超,冯锋,黄普文. 伊立替康联合卡培他滨治疗 5-氟尿嘧啶化疗失败的晚期结直肠癌的效果[J]. 江苏医药, 2013, 39(8): 908-911.
- [12] 邵华,孙威,李岩,等. 替吉奥胶囊联合奥沙利铂与 FOL-FOX4 方案对晚期胃癌疗效的对比研究[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(6): 1273-1276.

(收稿日期: 2017-02-04 修回日期: 2017-04-11)