

纳布啡对腹腔镜结直肠癌术后镇痛效果及 FOXP3⁺调节性 T 细胞水平的影响

许静红¹, 王玉丰², 崔晓光³, 陈俏伶³, 卓恩挺⁴, 吴开李⁴, 徐夏^{1*}

1.海南医科大学附属三亚中心医院、三亚中心医院(海南省第三人民医院)麻醉手术科,海南 三亚 572000

2.海南医科大学附属三亚中心医院、三亚中心医院(海南省第三人民医院)检验科,海南 三亚 572000

3.海南医科大学附属第一医院麻醉科,海南 海口 570105

4.海南医科大学附属三亚中心医院、三亚中心医院(海南省第三人民医院)胃肠外科,海南 三亚 572000

【摘要】 目的 探讨纳布啡对腹腔镜结直肠癌根治术患者术后镇痛效果、FOXP3⁺调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)水平的影响。**方法** 选取 2022 年 7 月至 2024 年 6 月在三亚中心医院(海南省第三人民医院)择期行腹腔镜结直肠癌根治术并自愿行患者自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)的患者 60 例,采用随机数字表法按 1:1 分为纳布啡组和舒芬太尼组,每组各 30 例。纳布啡组患者接受纳布啡 PCIA,舒芬太尼组患者接受舒芬太尼 PCIA。比较两组患者术后 6 h、18 h、24 h、48 h、72 h 咳嗽状态的视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分,术后 72 h 内 PCIA 泵按压次数和曲马多使用剂量,常见不良反应发生情况,术后肠道首次排气时间,以及镇痛首量前和术后 12 h、24 h、72 h 的 FOXP3⁺ Treg 水平,术前和术后 72 h 内的炎症指标(淋巴细胞百分比、中性粒细胞百分比和白细胞计数)。**结果** 纳布啡组患者术后 6 h、18 h、24 h 的 VAS 评分均低于舒芬太尼组($P<0.05$)。术后 72 h 内纳布啡组 PCIA 泵按压次数、曲马多使用剂量低于舒芬太尼组($P<0.05$)。两组均未发生呼吸抑制和过敏事件。纳布啡组术后恶心、呕吐、头晕的发生率均低于舒芬太尼组($P<0.05$)。纳布啡组术后肠道首次排气时间短于舒芬太尼组($P<0.05$)。纳布啡组术后 12 h、24 h、72 h 的 FOXP3⁺ Treg 水平均低于舒芬太尼组($P<0.05$)。两组患者术前和术后 72 h 内的淋巴细胞百分比、中性粒细胞百分比和白细胞计数差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与舒芬太尼比较,纳布啡对腹腔镜结直肠癌根治术患者的镇痛效果更优,不良反应发生率较低,并可降低术后 FOXP3⁺ Treg 水平。

【关键词】 纳布啡; 腹腔镜手术; 结直肠癌; 术后镇痛; FOXP3⁺调节性 T 细胞

The postoperative analgesic effect of nalbuphine on laparoscopic colorectal cancer surgery and its impact on FOXP3⁺ regulatory T cell levels

Xu Jinghong¹, Wang Yufeng², Cui Xiaoguang³, Chen Qiaoling³, Zhuo Enting⁴, Wu Kaili⁴, Xu Xia^{1*}

1.Department of Anesthesia Surgery, Sanya Central Hospital (the Third People's Hospital of Hainan Province), Sanya Central Hospital Affiliated to Hainan Medical University, Sanya 572000, Hainan, China

2.Department of Medical Laboratory, Sanya Central Hospital (the Third People's Hospital of Hainan Province), Sanya Central Hospital Affiliated to Hainan Medical University, Sanya 572000, Hainan, China

3.Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570105, Hainan, China

4.Department of Gastrointestinal Surgery, Sanya Central Hospital (the Third People's Hospital of Hainan Province), Sanya Central Hospital Affiliated to Hainan Medical University, 572000, Hainan, China

基金项目: 海南医学院科研培育基金项目(HYPY2020038); 三亚市高校及医疗机构专项科技计划项目(2021GXLY05)

*通信作者: 徐夏, E-mail: xuxia1972@126.com

*Corresponding author: Xu Xia, E-mail: xuxia1972@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of nalbuphine on postoperative analgesia and FOXP3⁺ regulatory T cell (Treg) levels in patients undergoing laparoscopic radical resection of colorectal cancer. **Method** A total of 60 patients scheduled for elective laparoscopic radical resection of colorectal cancer at Sanya Central Hospital (the Third People's Hospital of Hainan Province) from July 2022 to June 2024, who voluntarily received patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) were enrolled. Using a random number table, they were allocated at a 1:1 ratio to either the nalbuphine group ($n=30$) or the sufentanil group ($n=30$). The nalbuphine group received nalbuphine PCIA while the sufentanil group received sufentanil PCIA. The following parameters were compared between the two groups: coughing-state visual analogue scale (VAS) scores at 6 h, 18 h, 24 h, 48 h, and 72 h postoperatively, PCIA pressing frequency and tramadol consumption within 72 h postoperatively, incidence of common adverse reactions, time to first postoperative flatus, FOXP3⁺ Treg levels before initial analgesic administration and at 12 h, 24 h, and 72 h postoperatively, and inflammatory markers (lymphocyte percentage, neutrophil percentage, and white blood cell count) preoperatively and within 72 h postoperatively. **Result** The nalbuphine group exhibited lower VAS scores at 6 h, 18 h, and 24 h postoperatively compared to the sufentanil group ($P<0.05$). Within 72 h postoperatively, the nalbuphine group demonstrated fewer PCIA presses and lower tramadol consumption ($P<0.05$). Neither group experienced respiratory depression or allergic reactions. The incidence of nausea, vomiting, and dizziness were all lower in the nalbuphine group than those in the sufentanil group ($P<0.05$). Time to first postoperative flatus was shorter in the nalbuphine group ($P<0.05$). FOXP3⁺ Treg levels at 12 h, 24 h, and 72 h postoperatively were all lower in the nalbuphine group than those in the sufentanil group ($P<0.05$). No statistically significant differences were observed in lymphocyte percentage, neutrophil percentage, or white blood cell count between the two groups preoperatively or within 72 h postoperatively ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with sufentanil, nalbuphine provides superior postoperative analgesia with fewer adverse reactions and reduces FOXP3⁺ Treg levels in patients undergoing laparoscopic radical resection of colorectal cancer.

【Key words】 Nalbuphine; Laparoscopic surgery; Colorectal cancer; Postoperative analgesia; FOXP3⁺ regulatory T cell

腹腔镜结直肠癌根治术后,患者可能因多种因素出现较为剧烈的疼痛,包括创伤面积大、创面水肿、瘢痕收缩、肠粘连、炎症反应、肠道功能减弱、扩肛操作、引流管放置等。疼痛会诱发创伤应激反应,导致机体免疫抑制,最终影响患者的康复进程和手术效果^[1]。因此,有效的术后镇痛管理非常重要。目前镇痛药物仍以阿片类药物为主,该类物质绝大多数具有抑制T细胞的作用,尤其是CD4⁺T细胞,从而诱发机体细胞免疫抑制^[2-3]。FOXP3⁺调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是CD4⁺T细胞的一个特殊亚群,能抑制抗肿瘤免疫作用,被认为是肿瘤免疫逃逸和免疫治疗失败的一个重要因素^[4-5]。在体外实验中,高选择性 μ 受体激动剂舒芬太尼可浓度依赖性地提升乳腺癌患者外周血FOXP3⁺Treg水平,使免疫抑制作用显著增强,且其恶心、呕吐、头晕等常见不良反应的发生率较高^[6-7]。纳布啡则为 κ 受体激动剂,对中等以上内脏痛具有较好的镇痛效果,研究显示纳布

啡可升高不同肿瘤术后患者的外周血CD4⁺T细胞水平,具有一定的减缓免疫抑制的作用^[8-11]。基于此,本研究拟探讨纳布啡对腹腔镜结直肠癌根治术后患者镇痛效果、常见不良反应发生率和FOXP3⁺Treg水平的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性、单中心、单盲、随机对照研究,已在“国家全民健康保障信息平台医学研究登记备案信息系统”进行了注册登记,备案编号为:MR-46-23-047899。以2022年7月至2024年6月就诊于三亚中心医院(海南省第三人民医院)拟行腹腔镜结直肠癌根治术的患者为研究对象。本研究经三亚中心医院(海南省第三人民医院)医学伦理委员会审批(批准号:LLKY210116),患者及家属自愿参加且均知情同意,其签署的知情同意书包含舒芬太尼和纳布啡的已知不良反应(如呼吸

抑制、胃肠道反应),并授权研究团队必要时于住院病历中补充不良反应记录。

纳入标准:①符合《中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》^[12]关于结直肠癌的诊断标准,且根据第7版美国癌症联合委员会的TNM分期标准^[13]进行分期;②术前无周围及邻近组织器官肿瘤转移;③年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 75 岁,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级Ⅰ级或Ⅱ级,即器官系统功能处于正常或完全代偿状态;④术前未使用镇痛药物;⑤患者自愿参加本研究试验。

排除标准:①既往腹部手术史;②急性感染、自身免疫性疾病或慢性炎症性疾病者;③行姑息性手术切除者;④麻醉药物过敏或药物滥用史者;⑤肝、肾功能障碍者。

1.2 样本量估算与分组

本研究设纳布啡组和舒芬太尼组,术后24 h的视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分为主要结局指标。经前期预试验研究发现,治疗后纳布啡组的VAS评分平均为 (2.52 ± 0.76) 分,舒芬太尼组的VAS评分平均为 (3.18 ± 0.81) 分,设双侧 $\alpha=0.05$,把握度为80%,样本量舒芬太尼组:纳布啡组=1:1。利用PASS 15.0计算得到舒芬太尼组和纳布啡组样本均为24例。考虑20%的失访率,每组样本至少为30例,总样本为60例。

本研究根据纳入与排除标准,共纳入60例患者,将所有患者按照入组顺序,采用随机数字表法按1:1分为纳布啡组和舒芬太尼组,每组各30例。

1.3 方法

本研究患者均行腹腔镜结直肠癌根治术。入手术室时监测数据包括有创动脉血压(invasive blood pressure, IBP)、心率(heart rate, HR)、镇静深度指标-脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)、血氧饱和度(peripheral capillary oxygen saturation, SPO₂)、相关呼吸参数,按照421法则^[14]输注乳酸林格氏液。麻醉诱导用药均为咪达唑仑0.04 mg/kg、瑞芬太尼2 μ g/kg、罗库溴铵0.6 mg/kg和依托咪酯0.3 mg/kg,麻醉维持用药均为丙泊酚(血浆靶浓度3~4 mg/L)、1% vol七氟烷和瑞芬太尼(血浆靶浓度4~5 μ g/L),罗库溴铵按临床需求单次静脉推注。

术中通过调整瑞芬太尼和丙泊酚泵速、血管活性药物(升压药首选多巴胺,如不敏感则选择间羟胺或去甲肾上腺素;降压药首选乌拉地尔,如不

敏感则选择尼卡地平)维持IBP、HR波动于基础值20%以内,通过调整丙泊酚泵速使BIS维持在40~60。患者取改良截石位,脐部置10 mm观察孔,右麦氏点及左锁骨中线分别置12 mm、5 mm操作孔。D3淋巴结清扫下高位离断肠系膜血管, Toldt筋膜层面锐性游离肠管,完整切除肿瘤及系膜。脐周做4~6 cm辅助切口(标本取出及吻合),使用伤口保护套避免污染,直肠癌行双吻合器端端吻合,低位直肠癌联合预防性回肠造口。术中严格遵循无瘤原则,术后留置盆腔引流管1~2条。本研究均由经验相当的胃肠外科高级职称医师作为主刀完成手术,切口均未使用局部麻醉药浸润。

缝合腹膜前所有患者均接受静脉注射镇痛药物,然后启动患者自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)泵。舒芬太尼组患者接受舒芬太尼(宜昌人福药业,国药准字H20054171,生产批号31A121311)0.2 μ g/kg静脉注射,容量10 ml,5 min注射完毕,PCIA泵药物包括:舒芬太尼2 μ g/kg+生理盐水至100 ml。纳布啡组患者接受纳布啡(宜昌人福药业,国药准字H20130127,生产批号11J11011)0.15 mg/kg静脉注射,容量10 ml,5 min注射完毕,PCIA泵药物包括:纳布啡2 mg/kg+生理盐水至100 ml。两组药物理论镇痛效价相当,剂量参照《成人手术后疼痛处理专家共识》^[15]和《2017版中国麻醉学指南与专家共识》^[16]。泵设置均为维持量2 ml/h,PCIA 1 ml/次,间隔时间15 min。术后定期宣教患者及家属运用VAS进行术后疼痛程度评估(VAS评分的分值范围为0~10分,0分表示“无痛”,10分表示“难以忍受的最剧烈疼痛”,由患者根据主观疼痛感知进行评分),当患者VAS评分 >3 分时按压PCIA泵,连续3次按压后VAS评分仍然 >3 分,则肌肉注射曲马多2 mg/kg进行镇痛补救。

检测FOXP3⁺ Treg水平的方法为单次采集患者3 ml外周静脉血,分离外周血单核细胞并冻存,复苏后离心去除冻存剂,行表面抗体CD4和CD25染色,并经固定和破膜处理,行胞内FOXP3抗体(Thermo Fisher Scientific, eBioscience™)染色,使用流式细胞仪(FACS Canto II, Becton Dickinson)进行设门分析测定^[17],单样本获取 $\geq 1 \times 10^4$ 个细胞,设对照,8 h内完成检测。

1.4 观察指标

(1)比较两组患者一般资料,包括性别、年龄、

体重指数(body mass index, BMI)、ASA 分级、临床 TNM 分期、术前血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平、术中失血量、手术时间、术后住院时间、术后院内感染发生率。

(2)观察两组患者术后镇痛效果,记录患者术后 6 h、18 h、24 h、48 h、72 h 的 VAS 评分(以咳嗽时的 VAS 评分为准),以及术后 72 h 内的 PCIA 泵按压次数、曲马多使用剂量。

(3)观察两组患者不良反应如呼吸抑制(SPO_2 低于 90%持续 5 min 以上)、过敏、恶心、呕吐、头晕、瘙痒的发生率,并记录患者术后肠道首次排气时间。

(4)比较两组患者 FOXP3⁺ Treg 水平,于镇痛首量前和术后 12 h、24 h、72 h 采集患者外周血测定 FOXP3⁺ Treg 水平,分析其占 CD4⁺ T 细胞的百分比。

(5)比较两组患者炎症指标,检测患者术前和术后 72 h 内的外周血淋巴细胞百分比、中性粒细胞百分比和白细胞计数。

1.5 安全性监测

术后 72 h 内每日 2 次床边观察患者的 SPO_2 以及过敏、恶心、呕吐、头晕、瘙痒等的发生情况,并与患者家属建立微信联系随时沟通患者的不适症状。如发生呼吸抑制、过敏性休克等严重不良反应则立即停药并启动急救流程,24 h 内上报医院伦理委员会。每完成 15 例患者的观察,由科室非研究团队成员组成的小组审查相关不良反应数据。

1.6 统计学方法

采用 PASS 15.0 计算样本量,采用 SPSS 26.0 进行数据整理和分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,两组多时间点结局指标比较采用两因素重复测量方差分析,行 Mauchly 球形检验[若满足球形假设,采用非校正结果;若不满足球形假设($P < 0.05$),则采用 Greenhouse-Geisser 校正结果]。非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,两组多时间点主效应和交互效应分析采用广义估计方程,单组内多时间点比较采用 Friedman 检验。多时间点的组内事后两两比较采用 Bonferroni 校正。计数资料采用频数或率或构成比(%)表示,组间比较采用卡方检验、校正卡方检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

纳布啡组患者年龄 36~70 岁,舒芬太尼组患者年龄 38~70 岁,两组患者性别、年龄、BMI、癌症类型、临床 TNM 分期、ASA 分级、术前 Hb 水平、手术时间、术中失血量、术后住院时间、术后感染发生率等差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者术后镇痛效果比较

纳布啡组 PCIA 泵按压次数、曲马多使用剂量均低于舒芬太尼组($P < 0.05$)。

广义估计方程分析结果显示,两组患者术后 VAS 评分存在组别主效应($\text{Wald } \chi^2 = 28.239, P < 0.001$)和组别 $\times$ 时间交互效应($\text{Wald } \chi^2 = 48.670, P < 0.001$),不存在时间主效应($\text{Wald } \chi^2 = 7.398, P = 0.116$),进行简单效应分析。组内比较:舒芬太尼组患者术后 24 h、48 h、72 h 的 VAS 评分均较术后 6 h 下降(均 $P < 0.05$);纳布啡组患者术后 48 h、72 h 的 VAS 评分与术后 6 h 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。组间比较:纳布啡组患者术后 6 h、18 h、24 h 的 VAS 评分均低于舒芬太尼组患者(均 $P < 0.05$),而两组患者术后 48 h 和 72 h 的 VAS 评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者镇痛相关不良反应发生率和术后肠道首次排气时间比较

两组均未发生呼吸抑制和过敏事件。与舒芬太尼组比较,纳布啡组患者术后恶心、呕吐和头晕的发生率均较低(均 $P < 0.05$) (表 3)。纳布啡组患者术后肠道首次排气时间短于舒芬太尼组[(38.83 $\pm$ 12.93)h 比 (47.73 $\pm$ 15.76)h, $t = -2.391, P = 0.020$]。

2.4 两组患者 FOXP3⁺ Treg 水平比较

两因素重复测量方差分析结果显示,两组患者手术前后 FOXP3⁺ Treg 水平不符合 Mauchly 球形检验($W = 11.145, P = 0.049$),经 Greenhouse-Geisser 校正,两组手术前后 FOXP3⁺ Treg 水平存在组别主效应($F = 23.726, P < 0.001$),不存在时间主效应($F = 1.315, P = 0.272$)和组别 $\times$ 时间交互效应($F = 0.760, P = 0.507$)。

两组患者在不同时间点的 FOXP3⁺ Treg 水平比较结果显示,在镇痛首量前两组差异无统计学意义($P > 0.05$),在术后 12 h、24 h、72 h,纳布啡组患者的 FOXP3⁺ Treg 水平均低于舒芬太尼组(均

表 1 舒芬太尼组与纳布啡组患者一般资料比较

项目	舒芬太尼组(<i>n</i> =30)	纳布啡组(<i>n</i> =30)	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			3.589	0.058
男	23(76.67)	16(53.33)		
女	7(23.33)	14(46.67)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.73±10.56	62.07±9.42	-0.516	0.608
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.99±1.18	22.15±1.25	-0.097	0.923
癌症类型[例(%)]			0.069	0.793
结肠癌	18(60.00)	17(56.67)		
直肠癌	12(40.00)	13(43.33)		
临床 TNM 分期[例(%)]			<0.001	1.000
I 期	4(13.33)	4(13.33)		
II 期	12(40.00)	12(40.00)		
III 期	14(46.67)	14(46.67)		
ASA 分级[例(%)]			—	1.000*
I 级	1(3.33)	1(3.33)		
II 级	29(96.67)	29(96.67)		
术前 Hb 水平(g/L, $\bar{x} \pm s$)	121.69±23.56	117.56±21.57	0.712	0.480
手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	330.03±81.65	319.50±87.76	0.568	0.572
术中失血量[ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	65(30, 80)	50(30, 100)	0.702	0.483
术后住院时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$]	13.00(12.00, 15.25)	14.00(11.50, 17.50)	-0.379	0.704
术后感染[例(%)]	2(6.67)	2(6.67)	—	1.000*

注: ASA, 美国麻醉医师协会; BMI, 体重指数; Hb, 血红蛋白。* 采用 Fisher 确切概率法。

表 2 舒芬太尼组与纳布啡组患者术后镇痛效果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	舒芬太尼组(<i>n</i> =30)	纳布啡组(<i>n</i> =30)	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
PCIA 泵按压次数(次)	3.5(0, 8.0)	1.0(0, 2.0)	2.751	0.006
曲马多使用剂量(mg)	100(0, 200)	0(0, 25)	3.899	<0.001
VAS 评分(分)				
术后 6 h	4.00(3.00, 4.25)	2.00(0, 2.00)	5.694	<0.001
术后 18 h	4.00(2.00, 4.00)	2.00(1.50, 2.25)	4.147	<0.001
术后 24 h	3.00(2.00, 4.00)*	2.00(1.50, 3.00)	3.277	0.001
术后 48 h	2.00(2.00, 3.00)*	2.00(2.00, 3.00)*	-1.751	0.080
术后 72 h	2.00(2.00, 3.00)*	2.00(2.00, 3.00)*	-1.096	0.273

注: PCIA, 患者自控静脉镇痛; VAS, 视觉模拟评分法。组别主效应 $Wald \chi^2=28.239, P<0.001$; 时间主效应 $Wald \chi^2=7.398, P=0.116$; 组别×时间交互效应 $Wald \chi^2=48.670, P<0.001$ 。与术后 6 h 比较, * $P<0.05$ 。

$P<0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者炎症指标比较

两组患者术前和术后 72 h 内的淋巴细胞百分比、中性粒细胞百分比、白细胞计数差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)，见表 5。

3 讨论

本研究观察了纳布啡 PCIA 应用于腹腔镜结直肠癌根治术后患者的镇痛效果和和相关不良反应的发生率，以及其对免疫细胞 FOXP3⁺ Treg 水平的

影响。

文献报道，纳布啡联合舒芬太尼用于腹腔镜直肠癌根治术后 PCIA，可提高术后镇痛效果，改善术后细胞免疫功能，有助于术后快速恢复^[18]。本研究比较了两种药物单独应用时的镇痛效果与不良反应发生情况，结果显示，舒芬太尼组患者的 VAS 评分在术后 48 h、72 h 均较术后 6 h 降低；纳布啡组患者的 VAS 评分在术后 48 h、72 h 虽然与术后 6 h 相比有差异，但所有术后时段的 VAS 评分中位数均<3 分，说明纳布啡表现出良好的镇痛

表 3 舒芬太尼组与纳布啡组患者术后镇痛相关不良反应发生率比较[例(%)]

项目	舒芬太尼组 (n=30)	纳布啡组 (n=30)	χ^2 值	P 值
呼吸抑制	0(0)	0(0)	—	1.000*
过敏	0(0)	0(0)	—	1.000*
恶心	18(60.00)	2(6.67)	19.200	<0.001
呕吐	15(50.00)	2(6.67)	13.871	<0.001
头晕	12(40.00)	5(16.67)	4.022	0.045
瘙痒	1(3.33)	0(0)	—	1.000*

注:* 采用 Fisher 确切概率法。

表 4 舒芬太尼组与纳布啡组患者不同时间点的 FOXP3⁺ Treg 水平比较(% , $\bar{x} \pm s$)

时间	舒芬太尼组 (n=30)	纳布啡组 (n=30)	t 值	P 值
镇痛首量前	8.54±2.24	7.17±3.19	1.935	0.058
术后 12 h	9.63±3.06	6.90±2.57	3.741	<0.001
术后 24 h	9.00±2.63	7.05±2.29	3.067	0.003
术后 72 h	8.29±3.07	6.48±2.14	2.637	0.011

注: 组别主效应 $F=23.726, P<0.001$; 时间主效应 $F=1.315, P=0.272$; 组别×时间交互效应 $F=0.760, P=0.507$ 。

表 5 舒芬太尼组与纳布啡组患者的炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	舒芬太尼组 (n=30)	纳布啡组 (n=30)	t 值	P 值
淋巴细胞(%)				
术前	26.84±8.23	29.59±11.90	-1.042	0.302
术后 72 h	7.50±3.94	7.68±4.42	-0.167	0.868
中性粒细胞(%)				
术前	58.29±9.08	58.58±12.20	-0.102	0.919
术后 72 h	86.86±3.92	84.71±6.44	1.563	0.125
白细胞计数($\times 10^9/L$)				
术前	6.01±1.71	6.47±1.77	-1.020	0.312
术后 72 h	11.41±2.64	11.77±3.35	-0.461	0.647

效果,尤其是术后早期镇痛效果更好;且纳布啡组患者术后 6 h、18 h、24 h 的 VAS 评分均低于舒芬太尼组,PCIA 泵按压次数和曲马多使用剂量也较低。此外,纳布啡组镇痛相关的常见不良反应如恶心、呕吐、头晕等的发生率也低于舒芬太尼组,术后肠道首次排气时间缩短,未观察到呼吸抑制和过敏事件,说明纳布啡术后镇痛效果和安全性较传统的舒芬太尼更优。本研究使用等效剂量的舒芬太尼和纳布啡行术后镇痛,术后镇痛效果的差异可能与药物作用受体有关。舒芬太尼是高选择

性 μ 受体激动剂,通过激动中枢 μ 受体产生镇痛作用的同时,可诱发恶心、呕吐、头晕等不良反应^[19];而纳布啡属于合成的阿片类激动-拮抗剂,通过作用于脊髓水平的 κ 受体及脊髓上水平的 $\kappa 3$ 受体产生镇静、镇痛作用,同时部分拮抗 μ 受体,从而减少了呼吸抑制、瘙痒、恶心和呕吐等不良反应^[20-21]。

目前研究认为肿瘤复发与细胞免疫系统中的 Treg 相关,其自身分泌的抑制性细胞因子白介素-10 可直接抑制细胞毒性 T 细胞,介导细胞毒性 T 细胞失活,促进肿瘤细胞转移^[22-23]。既往文献报道术后疼痛会诱发免疫抑制^[24],而良好的术中和术后镇痛可能减弱这一效应。也有研究发现阿片类药物在镇痛的同时可影响免疫细胞功能^[25-26]。考虑到在术后镇痛中,阿片类药物的使用可长达 48~72 h,因此,本研究尝试探讨在术后不同时间点两种阿片类药物对免疫细胞 Treg 水平的影响。结果显示,纳布啡组术后 12 h、24 h、72 h 的 FOXP3⁺ Treg 水平均低于舒芬太尼组,提示与舒芬太尼相比,纳布啡对 FOXP3⁺ Treg 水平有更强的抑制作用。另有研究发现,炎症细胞如白细胞、中性粒细胞等也可能影响 Treg 水平^[27-28],但在本研究中,两组患者术前和术后 72 h 内的淋巴细胞百分比、中性粒细胞百分比、白细胞计数的差异均无统计学意义,提示两组患者术后 FOXP3⁺ Treg 水平的差异并非来源于这些炎症细胞的影响。在机制上,研究发现, κ 受体的内源性配体强啡肽一方面可激动 κ 受体产生镇痛作用,另一方面可通过激活巨噬细胞和 T 淋巴细胞上表达的 κ 受体对免疫细胞发挥作用,参与维持免疫细胞稳态^[29-30]。虽然相关研究未提及纳布啡对 T 细胞水平的影响,但纳布啡作为 κ 受体的外源性配体,可能存在与强啡肽类似的作用机制,因此推测本研究中纳布啡对 FOXP3⁺ Treg 水平的影响与 κ 受体相关,但具体的调控机制仍有待验证。

综上所述,对于腹腔镜结直肠癌根治术后患者,使用纳布啡进行术后 PCIA 不仅镇痛效果显著,不良反应较少,还在一定程度上调节了 FOXP3⁺ Treg 水平,降低了免疫抑制作用。然而,本研究纳入样本量较小,结论的外推性可能有限,未来需扩大样本量进行验证,同时可以深入探讨纳布啡调节免疫功能的可能机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 许静红,负责研究设计、数据收集、统计分析及论文撰写;王玉丰,负责实验室检测及数据分析;崔晓光,参与研究设计及结果分析;陈俏伶,参与数据收集及统计分析;卓恩挺、吴开李,参与手术操作及术后随访数据收集;徐夏,负责研究设计、统计分析、论文修改及最终审稿

人工智能使用情况 英文摘要部分参考了 DeepSeek 的翻译结果

参考文献

- [1] MARTINEZ-MARTINEZ AB, ARBONES-MAINAR JM. Colorectal cancer: immune response in laparoscopic versus open colorectal surgery [J]. *Cir Cir*, 2022, 90(3): 295-302.
- [2] KOSCIUCZUK U, KNAPPP, LOTOWSKA-CWIKLEWSKA AM. Opioid-induced immunosuppression and carcinogenesis promotion theories create the newest trend in acute and chronic pain pharmacotherapy [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2020, 23(75):1554.
- [3] 马艳辉. 舒芬太尼、瑞芬太尼和芬太尼对食管癌根治术患者围术期细胞免疫功能的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [4] LUI P, CHO I, ALI N. Tissue regulatory T cells [J]. *Immunology*, 2020, 161(1):4-17.
- [5] FENG L, WANG X. Targeting Foxp3 + regulatory T cells-related immunosuppression for cancer immunotherapy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(22):3334-3342.
- [6] 龚丽. 体外芬太尼和舒芬太尼对乳腺癌病人 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [7] SARAHBETH H, ALEXANDRA R, CLOUTET JK, et al. Pharmacogenomics of Opioid Treatment for Pain Management [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2547:491-504.
- [8] 李涛, 高晨, 柴小青, 等. 纳布啡 PCIA 对肝癌切除术患者术后细胞免疫功能的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(11):1357-1359.
- [9] ZENG R, DONG S, WEI Y. Influences of different doses of nalbuphine combined with propofol on the anesthetic effects, hemodynamics, inflammation and immunity of patients undergoing hysteroscopic surgery [J]. *Panminerva Med*, 2023, 65(2):270-271.
- [10] 万涛, 郑军, 姚汝铨, 等. 纳布啡复合舒芬太尼对肝切除术后患者免疫功能的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(8):789-793.
- [11] ZENG W, ZENG B, XING M, et al. Comparison of nalbuphine and dezocine for postoperative analgesia in elderly patients undergoing laparoscopic radical gastric cancer surgery [J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(12): 8073-8082.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2020 年版) [J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(8):561-585.
- [13] EDGE SB, COMPTON CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6):1471-1474.
- [14] 王爱桃, 姚尚龙, 包娜日素, 等. Flotrac/Vigileo 监测下的输液策略对妇科腹腔镜手术患者脑循环的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(5):474-477.
- [15] 中华医学会麻醉学分会. 成人手术后疼痛处理专家共识 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(9):911-917.
- [16] 中华医学会麻醉学分会. 2017 版中国麻醉学指南与专家共识 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 222-223.
- [17] MOHIUDDIN SG, KAVOUSHI P, ORMAN MA. Flow - cytometry analysis reveals persister resuscitation characteristics [J]. *BMC Microbiol*, 2020, 20(1):202.
- [18] 高海艳, 崔静静, 尹芳. 纳布啡联合舒芬太尼 PCIA 对腹腔镜直肠癌根治术患者镇痛效果和免疫功能的影响 [J]. *川北医学院报*, 2023, 38(6):764-767.
- [19] LI X, YANG C, YAN H, et al. Postoperative analgesic effect of dezocine combined with sufentanil: A propensity score matching study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(26):e43041.
- [20] STORM KM, MULLINS A, HERNDON CM. Inpatient Nalbuphine Substitution During Intravenous IV Opioid Shortage for Acute Pain in a Community Hospital: A Retrospective Review [J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2025:1-6.
- [21] JANSEN G, DESLANDES M, DEICKE M, et al. Enhancing prehospital analgesia -advantages and further indications of nalbuphin [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2024, 32(1):56.
- [22] WANG Y, LI J, NAKAHATA S, et al. Complex Role of Regulatory T Cells (Tregs) in the Tumor Microenvironment: Their Molecular Mechanisms and Bidirectional Effects on Cancer Progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13):7346.
- [23] KHAMBHOLJA K, GEHANI M, KOTHARI R, et al. Prognostic value of tumour-associated regulatory T-cells as a biomarker in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Syst Rev*, 2024, 13(1):233.
- [24] MASURKAR PP, BORATE SN, GOSWAMI S.

Systematic review on postoperative opioid use and other outcomes after lobectomy for lung cancer in the U.S[J]. Future Oncol, 2025, 21(10):1231–1247.

- [25] ZHOU Y, LI W, CHEN Y, et al. Research progress on the impact of opioids on the tumor immune microenvironment (Review)[J]. Mol Clin Oncol, 2025, 22(6):53.
- [26] WELCH O, HEFTEH N, SHEIKH M, et al. Effects of opioids on tumour growth and metastasis in animal models: a systematic review[J]. Br J Anaesth, 2025, 134(6):1784–1793.
- [27] ANG R, ZENG X, ALIMU X, et al. Impact of innate lymphoid cell type 2 in chronic lymphocytic leukemia on the function of treg and CD8+ T cells through IL-9[J].

Cancer Immunol Immunother, 2025, 74(7):228.

- [28] FOUKA E, LINDEN A, BOSSIOS A. The role of T-helper and T regulatory cells in driving neutrophilic and eosinophilic inflammation in bronchiectasis [J]. Front Immunol, 2025, 16:1598257.
- [29] ROGERS TJ. Kappa Opioid Receptor Expression and Function in Cells of the Immune System[J]. Handb Exp Pharmacol, 2022, 271:419–433.
- [30] SZCZEPANIAK A, MACHELAK W, FICHNA J, et al. The role of kappa opioid receptors in immune system—An overview[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 933:175214.

收稿日期:2025-03-16