

· 临床研究 ·

纳布啡复合舒芬太尼对肝切除术后患者免疫功能的影响

万涛 郑军 姚汝铨 胡军 陈春

【摘要】 目的 探讨纳布啡复合舒芬太尼应用于肝切除术患者术后镇痛对免疫功能的影响。方法 选择 2018 年 9 月至 2020 年 12 月拟行开腹左半肝切除术的肝癌患者 120 例,男 65 例,女 55 例,年龄 18~64 岁,BMI 18~25 kg/m²,ASA I 或 II 级,TNM I 或 II 期。采用随机数字表法将患者分为三组:舒芬太尼组(S 组, n=38)、纳布啡组(N 组, n=42)和纳布啡复合舒芬太尼组(NS 组, n=40)。所有患者均给予常规麻醉处理。S 组,舒芬太尼 2.5 μg/kg+托烷司琼 10 mg+生理盐水 100 ml 行术后静脉自控镇痛(PCIA);N 组,纳布啡 2 mg/kg+托烷司琼 10 mg+生理盐水 100 ml 行术后 PCIA;NS 组,纳布啡 1 mg/kg+舒芬太尼 1.25 μg/kg+托烷司琼 10 mg+生理盐水 100 ml 行术后 PCIA。记录术后 6、12、24、48 h 的 VAS 疼痛评分,采用流式细胞术于术前 1 d、术后 24、48 h 测定外周血中 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 百分比并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值,采用免疫散射比浊法检测外周血补体 C3、C4 浓度。记录不良反应的发生情况。**结果** 与 S 组比较,术后 6、12、24、48 h NS 组 VAS 疼痛评分明显降低($P<0.05$),术后 24、48 h N 组和 NS 组 T 淋巴细胞 CD3⁺ 百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显升高($P<0.05$),术后 24 h NS 组 T 淋巴细胞 CD4⁺ 百分比明显升高($P<0.05$)。术后 24、48 h N 组和 S 组 VAS 疼痛评分和 C3、C4 浓度差异无统计学意义。与 N 组比较,术后 24、48 h NS 组 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值和 C3、C4 浓度明显升高($P<0.05$),NS 组术后恶心、呕吐、头晕、呼吸抑制发生率明显降低($P<0.05$)。**结论** 纳布啡复合舒芬太尼用于肝切除术后镇痛可以发挥强效镇痛作用,减轻手术和创伤应激反应导致的免疫抑制,同时减少不良反应。

【关键词】 纳布啡;肝切除术;T 淋巴细胞亚群;补体;免疫功能

Effect of combined application of nalbuphine and sufentanil with postoperative analgesia on immune function of patients undergoing hepatectomy WAN Tao, ZHENG Jun, YAO Rucheng, HU Jun, CHEN Chun. The First College of Clinical Medical Science of China Three Gorges University & Institute of Hepatopancreatobiliary Surgery of China Three Gorges University, Yichang 443003, China
Corresponding author: ZHENG Jun, Email: zhengjun1995@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of nalbuphine and sufentanil combined with postoperative analgesia on the immune function in patients after hepatectomy. **Methods** A total of 120 patients with liver cancer who were planned to undergo open left hemihepatectomy from September 2018 to December 2020, including 65 males and 55 females, aged 18~64 years, BMI 18~25 kg/m², ASA physical status I or II, TNM stage I or II. The patients were randomly divided into three groups: sufentanil group (group S, n=38), nalbuphine group (group N, n=42) and nalbuphine combined with sufentanil group (group NS, n=40). All patients were given routine anesthesia. Group S, sufentanil 2.5 μg/kg + tropisetron 10 mg + normal saline 100 ml underwent postoperative PCIA; Group N, nalbuphine 2 mg/kg + tropisetron 10 mg + normal saline 100 ml underwent postoperative PCIA; Group NS, nalbuphine 1 mg/kg + sufentanil 1.25 μg/kg + tropisetron 10 mg + normal saline 100 ml underwent postoperative PCIA. The VAS pain scores at 6, 12, 24, and 48 hours after surgery were recorded. Flow cytometry was used to determine the percentage of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T lymphocytes in the peripheral blood 1 day before surgery and 24, 48 hours after surgery and the calculate CD4⁺/CD8⁺ was calculated, the immunoscatter turbidimetric method was used to determine the concentration of complement C3 and C4 in peripheral blood. The aderse events were also recorded. **Results** Compared with group S, VAS pain score of group NS was significantly decreased at 6, 12, 24 and 48 hours after surgery ($P < 0.05$), CD3⁺ T lymphocytes and CD4⁺/CD8⁺ of

DOI:10.12089/jca.2021.08.001

基金项目:湖北陈孝平科技发展基金会资助项目(CXPJJH118000017-02-07)

作者单位:443003 湖北省宜昌市,三峡大学第一临床医学院 三峡大学肝胆胰外科研究所(万涛、郑军);宜昌市中心人民医院(姚汝铨、胡军、陈春)

通信作者:郑军,Email: zhengjun1995@163.com

group N and group NS were significantly increased at 24 and 48 hours after surgery ($P < 0.05$), The CD4⁺ T lymphocytes in group NS was significantly increased at 24 hours after operation ($P < 0.05$). There was no significant difference in VAS pain score, the concentration of complement C3, and C4 between group N and group S at 24 and 48 hours after operation. Compared with group N, CD3⁺, CD4⁺ T lymphocytes, CD4⁺/CD8⁺ and the concentration of complement C3 and C4 in group NS were significantly increased 24 and 48 hours after surgery ($P < 0.05$), and the incidence of postoperative nausea, vomiting, dizziness and respiratory depression was significantly lower in group NS ($P < 0.05$). **Conclusion** Nalbuphine combined with sufentanil for post-hepatectomy analgesia can exert a strong analgesic effect, reduce the immunosuppression caused by surgery and traumatic stress, and reduce adverse reactions at the same time.

【Key words】 Nalbuphine; Hepatectomy; T lymphocyte subsets; Immune function

肝切除术是治疗肝癌的主要方法之一^[1],由于肝切除术创伤大,疼痛剧烈及创伤应激反应重,容易诱发机体产生免疫抑制,影响患者手术疗效和康复进程^[2]。外周血 T 淋巴细胞亚群与细胞免疫功能相关,而补体 C3、C4 浓度能够间接反映机体体液免疫功能的状况。外周血 T 淋巴细胞和补体 C3、C4 的释放与手术创伤、免疫功能和术后结局有关,是临床上评估机体免疫功能的可信指标^[3-4]。因此,在拟行肝切除手术的患者围手术期选择合理有效的镇痛药物,降低机体免疫功能抑制对术后康复产生的负面影响具有重要意义。纳布啡在肝癌切除术后患者静脉自控镇痛 (patient-controlled intravenous analgesia, PCIA) 应用前景广阔,成为临床研究的热点^[5]。本研究探讨纳布啡复合舒芬太尼应用于肝切除术后患者术后镇痛对免疫功能的影响,为肝切除手术患者围手术期的镇痛策略提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究通过医院伦理委员会审批 (2019-045),患者或家属签署患者知情同意书。选择 2018 年 9 月至 2020 年 12 月拟行开腹左半肝切除的肝癌患者,性别不限,年龄 18~64 岁, BMI 18~25 kg/m², ASA I 或 II 级, TNM I 或 II 期,均为体检发现的无症状患者。采用随机数字表法将患者分为三组:舒芬太尼组 (S 组, $n=38$)、纳布啡组 (N 组, $n=42$) 和纳布啡复合舒芬太尼组 (NS 组, $n=40$)。纳入标准:符合 2017 年版《原发性肝癌诊疗规范》的相关诊断标准,肝切除术指征充分^[6],术前未行抗肿瘤治疗,知晓自身病情并同意参加本次研究。排除标准:年龄 <18 岁或 ≥65 岁 (<18 岁患者采集研究数据时会受主观认知因素影响, ≥65 岁患者心肺肾功能退化、对肝切除术的手术创伤耐受性较差),存在免疫系统疾病或使用免疫抑制药物,妊娠期妇女,其他恶性肿瘤,无自主行为能力,精神障碍,合并有心脏、肺部和肾脏等主要脏器严重病变,

术前存在癌痛影响术后疼痛评估,肝功能 (Child-Pugh) 分级 C 级。

麻醉方法 所有患者术前均常规禁食 8 h、禁饮 2 h,术前 2 h 服用术前能多维饮料 300 ml。麻醉诱导:所有患者均静脉依次注射地佐辛 3 mg、咪达唑仑 0.06 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg,麻醉诱导满意后插入气管导管进行呼吸机辅助通气。麻醉维持:静脉泵注丙泊酚 4~6 mg·kg⁻¹·h⁻¹,吸入 1%~2% 七氟醚,适时追加瑞芬太尼、顺式阿曲库铵。S 组,舒芬太尼 2.5 μg/kg+托烷司琼 10 mg+生理盐水 100 ml 行术后 PCIA; N 组,纳布啡 2 mg/kg+托烷司琼 10 mg+生理盐水 100 ml 行术后 PCIA; NS 组,纳布啡 1 mg/kg+舒芬太尼 1.25 μg/kg+托烷司琼 10 mg+生理盐水 100 ml 行术后 PCIA。PCIA 负荷剂量为 2 ml,持续输注速度为 2 ml/h,按压剂量每次 2 ml,锁定时间 15 min。

观察指标 记录术后 6、12、24、48 h 的 VAS 疼痛评分,采用流式细胞术于术前 1 d、术后 24、48 h 测定外周血中 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 百分比并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值,采用免疫散射比浊法检测外周血补体 C3、C4 浓度。记录不良反应的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。正态性分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间采用单因素方差分析,成组设计两两比较采用 LSD-*t* 检验,组内比较采用重复测量数据的方差分析。计数资料以例 (%) 表示,组间资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

三组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级、TNM 分期、肝功能分级、手术时间及术中失血量差异无统计学意义 (表 1)。

与 S 组比较,术后 6、12、24、48 h NS 组 VAS 疼

表 1 三组患者一般和术中情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA I/II 级(例)	TNM I/II 期(例)	肝功能 Child A/B 级(例)	手术时间 (min)	术中失血量 (ml)
S 组	38	20/18	54.5±8.7	22.6±1.1	27/11	17/21	33/5	113.9±29.1	125.0±59.3
N 组	42	24/18	55.7±8.4	22.5±1.4	30/12	18/24	35/7	120.7±27.2	133.3±63.9
NS 组	40	21/19	53.8±8.2	22.7±1.2	25/15	17/23	34/6	108.2±30.3	118.7±54.9

痛评分均明显降低($P<0.05$);术后各时点 S 组与 N 组 VAS 疼痛评分差异无统计学意义(表 2)。

表 2 三组患者术后不同时点 VAS 疼痛评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	6 h	12 h	24 h	48 h
S 组	38	3.1±0.6	3.3±1.6	2.7±0.4	2.2±0.3
N 组	42	3.2±0.7	3.4±1.2	2.8±0.6	2.3±0.5
NS 组	40	2.3±1.0 ^{ab}	2.1±0.7 ^{ab}	1.4±0.4 ^{ab}	1.0±0.3 ^{ab}

注:与 S 组比较, ^a $P<0.05$;与 N 组比较, ^b $P<0.05$

与术前 1 d 比较,术后 24 h S 组、N 组和 NS 组 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺百分比和 CD4⁺/CD8⁺比值明显降低($P<0.05$)。与术后 24 h 比较,术后 48 h S 组、N 组和 NS 组 T 淋巴细胞 CD3⁺百分比和 CD4⁺/CD8⁺比值均明显升高($P<0.05$)。与 S 组比较,术后 24 h N 组和 NS 组 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺百分比和 CD4⁺/CD8⁺均明显升高($P<0.05$),术后 48 h N 组和 NS 组 T 淋巴细胞 CD3⁺百分比和 CD4⁺/CD8⁺比值明显升高($P<0.05$)。与 N 组比较,术后 24、48 h NS 组 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺百分比和 CD4⁺/CD8⁺比值均明显升高($P<0.05$)(表 3)。

与术前 1 d 比较,术后 24 h S 组、N 组和 NS 组 C3、C4 浓度均明显降低($P<0.05$)。与术后 24 h 比较,术后 48 h S 组、N 组和 NS 组 C3、C4 浓度均明显升高($P<0.05$)。术后 24、48 h S 组和 N 组 C3、C4 浓度差异无统计学意义。与 N 组比较,术后 24、48 h NS 组 C3、C4 浓度均明显升高($P<0.05$)(表 4)。

与 S 组比较,N 组和 NS 组术后恶心、呕吐、呼吸抑制发生率明显降低($P<0.05$),NS 组术后头晕发生率明显降低($P<0.05$)。与 N 组比较,NS 组术后恶心、呕吐、头晕、呼吸抑制发生率明显降低($P<0.05$)(表 5)。

表 3 三组患者不同时点 T 淋巴细胞亚群百分比和 CD4⁺/CD8⁺比值的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	术前 1 d	术后 24 h	术后 48 h
CD3 ⁺ (%)	S 组	38	68.9±8.1	61.7±7.2 ^a	65.4±6.5 ^b
	N 组	42	69.6±7.5	63.6±8.2 ^{ac}	67.6±7.9 ^{bc}
	NS 组	40	69.1±8.3	67.6±7.9 ^{acd}	69.6±8.7 ^{bcd}
CD4 ⁺ (%)	S 组	38	40.5±7.8	30.9±7.3 ^a	35.3±8.0
	N 组	42	41.8±5.5	33.6±6.4 ^{ac}	33.8±7.6
	NS 组	40	41.0±7.1	36.9±7.3 ^{acd}	37.4±8.6 ^d
CD8 ⁺ (%)	S 组	38	26.1±8.1	26.2±7.2	26.9±7.5
	N 组	42	25.9±7.2	27.0±8.4	24.2±6.5
	NS 组	40	26.5±9.2	27.0±8.7	22.1±5.9
CD4 ⁺ / CD8 ⁺	S 组	38	1.73±0.68	1.30±0.53 ^a	1.47±0.70 ^b
	N 组	42	1.76±0.65	1.41±0.62 ^{ac}	1.54±0.65 ^{bc}
	NS 组	40	1.82±0.89	1.60±0.89 ^{acd}	1.80±0.58 ^{bd}

注:与术前 1 d 比较, ^a $P<0.05$;与术后 24 h 比较, ^b $P<0.05$;与 S 组比较, ^c $P<0.05$;与 N 组比较, ^d $P<0.05$

表 4 三组患者不同时点补体 C3、C4 浓度的比较(g/L, $\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	术前 1 d	术后 24 h	术后 48 h
补体 C3	S 组	38	1.47±0.24	0.97±0.15 ^a	1.24±0.12 ^b
	N 组	42	1.45±0.27	0.99±0.13 ^a	1.22±0.16 ^b
	NS 组	40	1.47±0.26	1.28±0.15 ^{ac}	1.45±0.15 ^{bc}
补体 C4	S 组	38	0.35±0.04	0.20±0.03 ^a	0.23±0.05 ^b
	N 组	42	0.33±0.03	0.19±0.02 ^a	0.25±0.06 ^b
	NS 组	40	0.34±0.04	0.26±0.03 ^{ac}	0.35±0.07 ^{bc}

注:与术前 1 d 比较, ^a $P<0.05$;与术后 24 h 比较, ^b $P<0.05$;与 N 组比较, ^c $P<0.05$

表 5 三组患者术后镇痛相关不良反应比较[例(%)]

组别	例数	恶心	呕吐	头晕	尿潴留	呼吸抑制
S 组	38	9(24)	8(21)	3(8)	2(5)	5(13)
N 组	42	6(14) ^a	5(12) ^a	5(12) ^a	1(2)	3(7) ^a
NS 组	40	2(5) ^{ab}	1(2) ^{ab}	1(2) ^{ab}	1(2)	0(0) ^{ab}

注:与 S 组比较,^a $P < 0.05$;与 N 组比较,^b $P < 0.05$

讨 论

由于肝切除术的手术创伤严重以及应激反应强烈,患者术后免疫功能抑制普遍存在,导致肝切除术后并发症增多、肿瘤复发和转移等,影响患者围术期的快速康复,且免疫功能抑制程度与手术创伤大小呈明显正相关^[7]。良好的术后镇痛能减轻肝切除术后患者的免疫抑制,加速患者快速康复^[8],因此,有针对性的减轻肝切除术后患者疼痛,减轻机体的免疫抑制,可能有助于改善治疗效果。纳布啡用于骨科手术^[9]、肺叶切除术^[10]等术后镇痛取得了满意的镇痛疗效,通过降低术后疼痛与应激反应,调控机体免疫细胞的表达,增强机体免疫功能。

本研究中各组药物配比剂量均遵照 2017 版《成人手术后疼痛处理专家共识》^[11]和《2017 版中国麻醉学指南与专家共识》^[12]设计对照,三组药物配方理论上的镇痛效价相当。本研究为了探讨术后疼痛强度和创伤应激与机体免疫水平的相关性,记录了具有代表意义的术后 6、12、24、48 h 的 VAS 疼痛评分,结果显示术后 6、12、24、48 h 应用纳布啡术后镇痛的患者与应用舒芬太尼术后镇痛的患者 VAS 疼痛评分差异无统计学意义,而应用纳布啡复合舒芬太尼术后镇痛的患者术后各时点 VAS 疼痛评分均明显降低,说明纳布啡复合舒芬太尼能明显改善肝切除术后镇痛质量^[13]。

机体免疫功能状态由细胞免疫和体液免疫两部分组成,而外周血 T 淋巴细胞亚群是评估机体细胞免疫功能状态的良好指标^[14]。在 T 淋巴细胞亚群中,CD3⁺ T 淋巴细胞表达于所有的成熟 T 淋巴细胞中,能够反映细胞免疫的总体水平;CD4⁺ T 淋巴细胞主要表达辅助 T 淋巴细胞,能够激发机体的免疫应答,对细胞免疫起促进作用;CD8⁺ T 淋巴细胞表达杀伤性 T 淋巴细胞,能够抑制机体的免疫功能,对免疫应答起负性调节作用;CD4⁺/CD8⁺能够动态反映机体的免疫功能,其值降低是细胞免疫功能

抑制的重要标志^[15]。相关研究^[16-17]表明,肝癌切除术后 12 h 机体 T 淋巴细胞亚群变化显著,至术后 48~72 h 机体的 T 淋巴细胞亚群水平基本恢复至术前水平。本研究结果显示,三组患者术后 24 h 免疫因子 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显低于术前 1 d,但单独应用纳布啡、舒芬太尼术后镇痛的患者免疫因子 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值更低,结合三组患者术后相应时点 VAS 疼痛评分,说明肝切除术后创伤应激反应和疼痛程度越强烈其细胞免疫抑制程度愈加严重,与王勇等^[18]的研究结果相一致。与术后 24 h 比较,术后 48 h 三组免疫因子 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均有不同程度升高,但应用纳布啡复合舒芬太尼术后镇痛的患者 T 淋巴细胞 CD3⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值基本接近术前水平,说明良好的术后镇痛能够减轻肝切除术后患者的免疫抑制,加速患者快速康复,与 Qiao 等^[8]研究结果一致。此外,应用纳布啡术后镇痛的两组患者术后 24、48 h T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显高于应用舒芬太尼术后镇痛的患者,显示传统的 μ 受体阿片类镇痛药物对机体的免疫功能具有抑制作用,增加纳布啡用量或者减少 μ 受体激动剂可有效改善肝切除术后患者的免疫功能,其机制可能与 μ 受体激动剂有免疫抑制效应^[19]、纳布啡复合舒芬太尼用于术后镇痛可明显减少阿片类药物用量有关,因此应用纳布啡复合舒芬太尼术后镇痛的患者免疫功能恢复更快,与李涛等^[20]研究结果一致。

补体是人体中发挥免疫调节和免疫防御的一组酶样活性糖蛋白^[21],其中补体 C3、C4 是补体系统中的关键因子,激活后可以产生膜攻击复合物,清除体内免疫复合物和异源物质,在免疫调节和内环境稳态中发挥积极作用。补体 C3、C4 浓度低于正常水平,可间接反映免疫功能低下^[22]。本研究结果显示,三组术前 1 d 补体 C3、C4 浓度均处于正常范围,术后 24 h 其浓度明显降低,术后 48 h 又逐步恢复,说明肝切除术后疼痛以及应激反应能够激活补体的信号传导,增加补体 C3、C4 消耗,导致机体的免疫功能下降^[23]。纳布啡特有的 μ_2 受体拮抗作用,可部分拮抗阿片类药物引起的尿潴留、恶心呕吐、呼吸抑制等不良反应^[24]。本研究结果显示,纳布啡复合舒芬太尼可有效减轻术后疼痛和应激反应,减少不良反应,通过抑制补体激活减少补体消耗,从而维持补体系统的动态平衡,有效保护机体

免疫功能,进一步验证了良好的术后镇痛对免疫功能的保护作用。

本研究不足之处在于:本研究阿片类药物用量减少,所导致的具体作用机理有待于进一步的基础研究和多中心、大样本的临床实践予以明确。

综上所述,纳布啡复合舒芬太尼可有效减轻肝切除术后患者术后疼痛和应激反应导致的术后免疫功能抑制,发挥强效镇痛作用,提升患者免疫功能,同时减少不良反应。

参 考 文 献

- [1] Yang X, Wang T, Kong J, et al. Resection of retrohepatic inferior vena cava without reconstruction in ex vivo liver resection and autotransplantation: a retrospective study. *BMC Surg*, 2020, 20(1): 56.
- [2] Guan HT, Wang J, Yang M, et al. Changes in immunological function after treatment with transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma patients. *Chin Med J (E)ngl*, 2013, 126(19): 3651-3655.
- [3] Lee MK 4th, Xu S, Fitzpatrick EH, et al. Inhibition of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell function and conversion into Th1-like effectors by a Toll-like receptor-activated dendritic cell vaccine. *PLoS One*, 2013, 8(11): e74698.
- [4] Xie ZB, Zhu SL, Peng YC, et al. Postoperative hepatitis B virus reactivation and surgery-induced immunosuppression in patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*, 2015, 112(6): 634-642.
- [5] 姜蓉, 薛荣亮, 鲁信, 等. 盐酸纳布啡联合舒芬太尼用于腹腔镜下肝癌切除术后静脉自控镇痛的临床观察. *现代生物医学进展*, 2019, 19(16): 3168-3171, 3154.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版). *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(12): 886-895.
- [7] 黄以庭, 罗慧, 冯雅薇, 等. 右美托咪定对肝癌患者围术期细胞免疫功能的影响. *实用医学杂志*, 2017, 33(12): 2016-2018.
- [8] Qiao XF, Jia WD, Li YQ, et al. Effectiveness of parecoxib sodium combined with transversus abdominis plane block for pain management after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a prospective controlled study. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1053-1060.
- [9] 蒋留琴, 靳乐. 乌司他丁联合盐酸纳布啡对髋关节置换术后免疫功能影响. *临床军医杂志*, 2018, 46(10): 1231-1232, 1234.
- [10] 张攀, 孙丽炜, 梁丽敏, 等. 纳布啡预处理联合超声引导椎旁神经阻滞对胸腔镜下肺癌根治术患者细胞免疫功能的影响. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(5): 932-935.
- [11] 徐建国. 成人手术后疼痛处理专家共识. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(9): 911-917.
- [12] 中华医学会麻醉学分会. 2017 版中国麻醉学指南与专家共识. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 222-223.
- [13] Gomes VH, Barcellos MC, Lima VC, et al. Effect of three doses of nalbuphine on reversal of sedation and cardiopulmonary effects of morphine-acepromazine in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg*, 2019, 46(4): 429-434.
- [14] Flippe L, Bézie S, Anegon I, et al. Future prospects for CD8⁺ regulatory T cells in immune tolerance. *Immunol Rev*, 2019, 292(1): 209-224.
- [15] 乔南南, 潘阳阳, 齐庆岭, 等. 胸腰筋膜平面阻滞对老年患者椎体后突成形术后镇痛及免疫功能的影响. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(10): 958-961.
- [16] 徐敏, 李宝金, 徐莉, 等. 右美托咪定复合地佐辛用于肝癌切除术后 PCIA 对机体细胞免疫功能的影响. *东南大学学报(医学版)*, 2017, 36(1): 100-103.
- [17] 袁庆明. 不同麻醉方法对肝癌切除术后患者肿瘤坏死因子- α /C 反应蛋白以及 T 淋巴细胞亚群的影响. *中华保健医学杂志*, 2017, 19(6): 509-512.
- [18] 王勇, 黄炜, 付丽云, 等. 腹腔镜切除术与开腹切除术对原发性肝癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响及临床效果. *中华全科医学*, 2020, 18(8): 1304-1306.
- [19] Boland JW, Pockley AG. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(14): 2726-2736.
- [20] 李涛, 高晨, 柴小青, 等. 纳布啡 PCIA 对肝癌切除术后细胞免疫功能的影响. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(11): 1357-1359.
- [21] Zhu C, Song H, Xu F, et al. Hepatitis B virus inhibits the expression of complement C3 and C4, in vitro and in vivo. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7459-7463.
- [22] Yan W, Song Y, Zhou L, et al. Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Int J Med Sci*, 2017, 14(2): 181-190.
- [23] Zhang S, Xu H, Xie J, et al. Tranexamic acid attenuates inflammatory effect and modulates immune response in primary total knee arthroplasty: a randomized, placebo-controlled, pilot trial. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(4): 839-849.
- [24] Yang L, Wu J, Li T. The application of nalbuphine in patient-controlled intravenous analgesia for patients undergoing subtotal gastrectomy. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1910-1913.

(收稿日期: 2021-01-07)