

区域麻醉技术对结直肠癌根治术患者围术期免疫功能的调节作用及其与复发转移的相关性研究

王婉婷 金香兰 (通讯作者)

(延边大学附属医院(延边医院) 吉林延吉 133000)

【摘要】结直肠癌是全球发病率第三位的恶性肿瘤,约20%-30%的早期患者术后仍会出现复发转移。围术期是肿瘤细胞播散的“机会窗口”,麻醉技术及其药物可通过调节免疫功能影响肿瘤的远期预后。本文系统综述了区域麻醉技术对结直肠癌根治术患者围术期免疫功能的调节作用及其与复发转移的相关性研究进展。在免疫调节机制层面,区域麻醉通过减轻手术应激反应、减少阿片类药物用量、局部麻醉药的直接抗肿瘤作用等多重途径,保护NK细胞活性、维持Th1/Th2平衡、抑制促炎因子释放,从而改善围术期免疫抑制状态。在临床证据层面,回顾性研究的Meta分析未能证实区域麻醉显著降低结直肠癌复发率(合并风险比1.04,95%CI 0.98-1.10),但证据质量受研究设计异质性和混杂因素限制;随机对照试验的Meta分析也未显示区域麻醉辅助全身麻醉能够降低总体癌症复发风险。区域麻醉与肿瘤预后之间缺乏确定性关联的结论,与免疫指标的改善形成“分离现象”,提示从免疫调节到临床终点的转化路径存在复杂的中介因素。未来研究需开展大样本前瞻性随机对照试验,统一麻醉方案和免疫监测指标,延长随访周期,并探索基于生物标志物的个体化麻醉策略。

【关键词】区域麻醉;结直肠癌;免疫功能

Study on the Regulatory Effects of Regional Anesthesia Techniques on Perioperative Immune Function in Patients Undergoing Radical Resection for Colorectal Cancer and Its Correlation with Recurrence and Metastasis

Wang Wanting Jin Xianglan (Corresponding Authors)

(Yanbian University Affiliated Hospital (Yanbian Hospital), Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Colorectal cancer ranks as the third most prevalent malignant tumor globally, with approximately 20%-30% of early-stage patients experiencing postoperative recurrence and metastasis. The perioperative period represents a "window of opportunity" for tumor cell dissemination, and anesthesia techniques as well as their associated medications can influence long-term tumor prognosis by modulating immune function. This article provides a systematic review of research advancements regarding the regulatory effects of regional anesthesia techniques on perioperative immune function in patients undergoing radical resection for colorectal cancer and their correlation with recurrence and metastasis. At the immunomodulatory level, regional anesthesia improves the perioperative immunosuppressive state by mitigating surgical stress responses, reducing opioid requirements, and leveraging the direct antitumor effects of local anesthetics, thereby preserving NK cell activity, maintaining Th1/Th2 balance, and suppressing pro-inflammatory cytokine release. From a clinical evidence perspective, a retrospective meta-analysis failed to demonstrate a significant reduction in colorectal cancer recurrence rates with regional anesthesia (combined risk ratio: 1.04; 95% CI: 0.98 - 1.10), though the evidence quality was limited by study design heterogeneity and confounding factors. A meta-analysis of randomized controlled trials also did not show that regional anesthesia adjunct to general anesthesia reduces overall cancer recurrence risk. The conclusion of lacking definitive association between regional anesthesia and tumor prognosis, coupled with the "separation phenomenon" observed in improved immune markers, suggests complex intermediary factors in the translational pathway from immunomodulation to clinical endpoints. Future studies should conduct large-sample prospective randomized controlled trials, standardize anesthesia protocols and immune monitoring indicators, extend follow-up periods, and explore biomarker-based individualized anesthesia strategies.

[Key words] Regional anesthesia; Colorectal cancer; Immune function

1 引言

本文旨在系统综述区域麻醉技术对结直肠癌根治术患者围术期免疫功能的调节作用,并探讨其与术后复发转移的相关性,分析现有证据的局限性与未来研究方向,为临床麻醉决策提供循证参考。

2 区域麻醉的免疫调节机制

2.1 手术应激与免疫抑制的病理生理基础

手术创伤通过激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴和交感神经系统(SNS),触发全身性的神经内分泌应激反应。

交感兴奋释放儿茶酚胺,激活肾上腺素能受体,导致自然杀伤细胞(NK细胞)活性下降、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)功能受抑、辅助性T细胞(Th)向Th2漂移,同时促进调节性T细胞(Treg)的增殖和募集。HPA轴激活导致糖皮质激素释放,进一步抑制促炎性细胞因子的产生和抗原提呈功能。

这种应激诱导的免疫抑制状态可持续至术后数天至数周,恰好是循环肿瘤细胞清除和微小残留病灶控制的关键时期。NK细胞作为抗肿瘤免疫的第一道防线,其活性与肿瘤转移风险呈负相关。Ishigami等证实,肿瘤组织中NK细胞浸润程度与患者预后相关。任何导致NK细胞功能受损的因素,都可能增加肿瘤播散和定植的风险。

除应激激素外,围术期阿片类药物的使用也是免疫抑制的重要贡献因素。阿片类药物可通过作用于中枢和外周的阿片受体,抑制NK细胞活性、调节细胞因子谱、促进血管生成。动物模型研究显示,吗啡等阿片类药物可剂量依赖性地抑制NK细胞毒性,增加肿瘤转移风险。

2.2 区域麻醉的免疫保护机制

阻断伤害性传入,减轻应激反应:硬膜外麻醉或脊髓麻醉通过阻滞手术区域的感觉神经传入,阻断伤害性刺激向中枢神经系统的传导,从而抑制HPA轴和SNS的过度激活。交感神经阻滞可降低循环中儿茶酚胺和皮质醇水平,减轻应激诱导的免疫抑制。

减少阿片类药物用量:区域麻醉作为多模式镇痛的核心组成部分,可显著减少术中及术后阿片类药物的用量。阿片节俭效应直接减少了阿片类药物相关的免疫抑制和促血管生成作用。有学者提出,区域麻醉改善肿瘤预后的效应可能主要通过阿片节俭这一中介途径实现。

局部麻醉药的直接作用:局部麻醉药本身具有抗肿瘤活性。体外研究显示,利多卡因、布比卡因等局部麻醉药可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,诱导肿瘤细胞凋亡。其机制涉及钠通道阻断、G蛋白偶联受体调节、DNA甲基化修饰等多重途径。局部麻醉药还可直接调节免疫细胞功能,如抑制中性粒细胞的活化、调节巨噬细胞极化方向等。

维持免疫效应细胞功能:区域麻醉通过减轻应激反应和阿片节俭,有助于维持NK细胞活性和CTL功能。动物实验显示,与单纯全身麻醉相比,联合区域麻醉可更好地保留术后NK细胞毒性。在细胞因子层面,区域麻醉有助于维持Th1/Th2平衡,减少IL-4、IL-10等抗炎性细胞因子的过度释放,保留IL-2、IFN- γ 等促炎性细胞因子的抗肿瘤活性。

2.3 结直肠癌手术中的特异性考虑

结直肠癌手术具有其特殊性。腹腔手术创伤较大,术后疼痛程度高,应激反应强烈;同时,结直肠癌患者常伴有不同程度的营养状况下降和免疫功能受损。区域麻醉在结直肠癌手术中的应用,除上述免疫调节效应外,还具有促进肠功能恢复、缩短住院时间等优势,这些间接效应也可能通过改善整体恢复状态而对肿瘤预后产生积极影响。

国内一项针对直肠癌根治术患者的研究比较了腰硬联合麻醉与靶控输注麻醉对免疫功能的影响,结果显示腰硬联

合麻醉组术后CD3+、CD4+、CD4+/CD8+比值等细胞免疫指标优于全身麻醉组。这一结果为区域麻醉的免疫保护作用提供了临床层面的证据支持。

3 区域麻醉与结直肠癌复发转移的临床证据

3.1 回顾性研究的Meta分析

Chachra等发表的系统综述和Meta分析检索了2002年1月至2023年1月间PubMed、Cochrane、Embase和Scopus数据库,最终纳入6项回顾性队列研究,共58075例结直肠癌手术患者。研究比较了全身麻醉(GA)与区域麻醉(RA)或全身麻醉联合区域麻醉对肿瘤复发的影响。

质量评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS),所有纳入研究均为低偏倚风险、质量评级“良好”。由于干预组间的异质性(4项研究比较GA联合RA与单纯GA,2项研究比较吸入麻醉与全凭静脉麻醉),无法进行合并Meta分析,采用Synthesis Without Meta-analysis(SWiM)指南进行数据综合。

作者结论:未发现区域麻醉与结直肠癌复发之间存在确定性关联。但研究同时指出,由于报告复发的研究数量有限、干预组间异质性大、可供比较的数据不足,无法得出最终结论。

3.2 随机对照试验的Meta分析

回顾性研究存在固有的混杂偏倚,限制了因果推断的效力。随机对照试验(RCT)被认为是检验干预效应的金标准。

Lee等发表的Meta分析纳入6项RCT,共3139例癌症手术患者,评估区域麻醉辅助全身麻醉对癌症复发的影响。结果显示,辅助使用区域麻醉并未降低癌症切除术后复发率。这是迄今为止针对该问题最高级别的证据综合。

然而,Chen等在《International Journal of Surgery》发表的评论指出,该Meta分析的结论与Sun等(2015年)纳入回顾性研究的Meta分析结果存在矛盾(后者显示区域麻醉改善总体生存)。这一矛盾提示,研究设计(RCT与观察性研究)对结论有重要影响。回顾性研究可能存在选择偏倚、confounding by indication(指征混杂)等问题——接受区域麻醉的患者往往基线状况更好、手术范围更小、合并症更少,这些因素本身即与更好的预后相关。RCT通过随机化平衡了已知和未知的混杂因素,但其样本量通常较小、随访时间较短、不同癌种混杂分析,同样存在局限性。

Chen等指出,即使Lee等的Meta分析通过纳入RCT排除了观察性研究的偏倚风险,手术结局仍可能受多种其他因素影响,对所有癌种得出统一结论仍较困难。未来需要针对同质癌种、采用统一麻醉方案、大样本量、长期随访的前瞻性研究。

3.3 “分离现象”的解释

现有证据呈现出一个值得深思的“分离现象”:区域麻醉在机制层面明确改善围术期免疫功能(保护NK细胞活性、减轻炎症反应、维持Th1/Th2平衡),但在临床终点层面未能显著降低结直肠癌复发率。如何解释这一现象?

效应量级与样本量:区域麻醉对免疫功能的改善可能是“温和的”而非“根本性的”。肿瘤复发是多因素决定的复杂过程,包括肿瘤生物学特性(分期、分级、分子分型)、手术彻底性、辅助治疗效果、宿主整体免疫状态等。麻醉管理仅是众多影响因素中的一个环节,其效应量级可能较小,需要极大样本量才能检出统计学差异。现有研究样本量普遍不足。

随访时间:肿瘤复发的时间跨度可达5-10年。现有研究的中位随访期多为1-5年,可能不足以捕捉所有复发事件,特别是晚期复发。长期随访数据仍较缺乏。

免疫指标的临床意义:目前监测的免疫指标(NK细胞活性、T细胞亚群、细胞因子水平)多为替代终点,其变化与临床复发之间的定量关系尚未明确。术后早期免疫指标的改善能否转化为远期肿瘤学获益,仍需更多研究验证。

混杂因素的控制:围术期存在诸多影响免疫功能的因素,包括输血、低体温、高血糖、疼痛控制质量等。区域麻醉研究对这些混杂因素的控制程度不一,可能掩盖或稀释真实效应。

癌种特异性:不同癌种对麻醉方式的反应可能不同。结直肠癌的复发模式、免疫原性、对阿片类药物的敏感性可能与乳腺癌、前列腺癌等存在差异。跨癌种的合并分析可能掩盖特异性效应。

4 围术期免疫调节的整合策略

4.1 多模式镇痛与阿片节俭

基于现有证据,虽未能证实区域麻醉直接降低复发率,但其在围术期多模式镇痛中的核心地位仍不可动摇。区域麻醉联合非甾体抗炎药、对乙酰氨基酚、加巴喷丁等非阿片类镇痛药物,可最大程度实现阿片节俭,减少阿片类药物相关的免疫抑制效应。

4.2 局部麻醉药的全身应用

除区域麻醉外,静脉输注利多卡因近年来受到关注。利多卡因具有抗炎、免疫调节、直接抗肿瘤等多重效应,且操作简便、适用于无区域麻醉禁忌的患者。目前关于利多卡因对肿瘤预后影响的研究尚处于初步阶段,但为围术期免疫保护提供了新的思路。

参考文献:

- [1]Subhadarshini S, Kaur M, Kaur S, et al. Influence of Anesthetic Techniques on Colorectal Cancer Recurrence: A Comprehensive Review. *Cureus*, 2024, 16(8): e66521.
- [2]Chachra A, Gunashekar S, Kumar A, et al. Impact of general or regional anaesthesia on recurrence of colorectal cancer after surgery: Systematic review. *Indian J Anaesth*, 2023, 67(12): 1061-1070.
- [3]麻醉技术对肺癌、直肠癌患者围术期细胞免疫功能保护作用的研究. 第八届中国肿瘤学术大会暨第十三届海峡两岸肿瘤学术会议论文汇编, 2014.
- [4]Hummad H, Natche J, Seeburun S, et al. Revolutionizing Cancer Treatment: A Systemic Review of Anesthesia Innovations in Medical Oncology. *J Carcinog*, 2025, 24(5s): 118-129.
- [5]刘贤力.腰硬联合麻醉以及靶控输注麻醉用于直肠癌根治术患者对其免疫功能的影响[J]. *山西医药杂志*, 2022, 51(16):30-32.

4.3 右美托咪定的应用

右美托咪定是一种高选择性 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑、抗交感等多重效应。Liu等针对腹腔镜结直肠癌手术患者的研究显示,右美托咪定联合全凭静脉麻醉可有效维持血流动力学稳定,抑制炎症反应(TNF- α 、IL-6、IL-8)和应激反应(肾上腺素、去甲肾上腺素、皮质醇)。炎症因子水平与血流动力学指标呈显著正相关,提示右美托咪定通过抑制应激-炎症级联反应发挥器官保护作用。这种抗炎效应理论上有利于保护围术期免疫功能,但其对肿瘤远期预后的影响尚待验证。

4.4 围术期综合管理

麻醉管理仅是围术期综合管理的一部分。优化输血策略、维持正常体温、控制血糖、早期营养支持等措施同样影响免疫功能。加速康复外科(ERAS)理念强调多维度干预的协同效应。Hummad等的系统综述显示,ERAS方案可使结直肠癌患者5年无复发生存率达到85%-87%,总体生存率高达90%。这一数据远高于历史对照,提示整合性围术期管理策略可能比单一干预(如区域麻醉)对肿瘤预后产生更大影响。

5 结语

区域麻醉技术对结直肠癌根治术患者围术期免疫功能的调节作用具有坚实的理论基础:通过减轻手术应激反应、减少阿片类药物用量、局部麻醉药的直接作用等多重机制,保护NK细胞活性、维持Th1/Th2平衡、抑制促炎因子释放,从而改善围术期免疫抑制状态。然而,从免疫调节到临床终点(复发转移)的转化证据尚不充分——回顾性研究的Meta分析未显示区域麻醉显著降低结直肠癌复发率,随机对照试验的Meta分析也未证实区域麻醉辅助全身麻醉能够改善肿瘤学预后。

在证据明确之前,区域麻醉在结直肠癌手术中的应用仍应基于其确切的镇痛优势、阿片节俭效应和促进术后康复的临床价值,而非以降低肿瘤复发为主要指征。围术期综合管理理念强调多维度干预的协同作用,将区域麻醉纳入ERAS整体框架,可能是当前最具循证基础和实践价值的策略。