

# 右旋美托咪定对脑胶质瘤患者围术期免疫功能的影响

陈志强 综述 张鸿飞 徐世元 审校  
南方医科大学珠江医院麻醉科 广东 广州 510282

**摘要:** 脑胶质瘤患者免疫功能受到抑制,手术与麻醉等因素可加重其抑制程度。右旋美托咪定作为新型的  $\alpha$ -2 肾上腺受体激动剂,广泛用于麻醉期间及危重症患者的镇静等。研究发现右旋美托咪定可通过减轻机体应激、炎症反应,调节 T 细胞功能,减少 S100 $\beta$  蛋白、白细胞介素-6 等因子的生成,围术期应用可保护甚至改善胶质瘤患者的免疫功能,可能抑制肿瘤形成、增殖及生存,为提高治疗效果、改善患者预后提供了新思路,为围术期右旋美托咪定的应用开拓了新的前景。

**关键词:** 右旋美托咪定; 胶质瘤; 免疫功能

胶质瘤是中枢神经系统最常见的肿瘤,发病率约占颅内肿瘤的 35% ~ 45%,治疗主要为外科手术切除,辅以放疗、化疗,但术后仍存在较高复发率,预后不理想。近年来,肿瘤与免疫系统功能变化间的关系研究日益受到重视,可能为临床寻求更为有效的治疗方法提供新思路。肿瘤患者的免疫功能常处于不同程度的抑制状态,手术及麻醉等因素可加重免疫功能抑制<sup>[1]</sup>。而当胶质瘤患者的肿瘤细胞减少到一定程度时,人体自身可通过免疫细胞及免疫因子清除残存的胶质瘤细胞,从而减少其复发。因此,提高患者围术期的免疫功能,可能改善胶质瘤的预后,降低其复发率。右旋美托咪定是高选择性  $\alpha$ -2 肾上腺素能受体(简称  $\alpha$ -2 受体)激动剂,具有镇静、抗焦虑、抑制交感神经活性、稳定血流动力学等作用,成为广泛用于危重病患者及麻醉期间的辅助性药物<sup>[2]</sup>。研究发现右旋美托咪定具有神经保护与免疫保护作用<sup>[3,4]</sup>。

## 1 胶质瘤患者的免疫功能变化

正常及炎症状态下,大脑具有免疫监督功能<sup>[5]</sup>。小胶质细胞作为中枢神经系统(CNS)潜在的巨噬细胞,是机体重要的免疫防线之一。小胶质细胞在 CNS 具有双重作用:一方面,其可吞噬自然退变的残余物,并产生有效的固有免疫和适应性免疫反应,持续监视 CNS 各种微环境变化;另一方面,浸润在胶质瘤组织中的小胶质细胞可抑制肿瘤微环境的免疫功能,从而促进肿瘤增殖与扩散<sup>[6]</sup>。正常条件下,大脑为部分“免疫豁免区”,主要缘

于: CNS 并无完整的免疫系统;生理条件下 CNS 中并不存在活性免疫细胞;因血-脑屏障的存在颅内抗原性物质无法与循环中的免疫活性细胞、因子接触。当机体免疫功能下降或受到抑制时,肿瘤发病率升高。而肿瘤在发生发展过程中,肿瘤细胞可抑制患者的免疫功能。胶质瘤患者存在体液、细胞免疫功能缺陷,主要表现为 T 细胞、NK 细胞数目下降及功能异常<sup>[7]</sup>。马学华等<sup>[8]</sup>研究发现,胶质瘤患者中具有免疫抑制作用的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 细胞(Treg)明显升高,并可分泌免疫抑制因子 IL-4、IL-10,间接抑制杀伤性 T 细胞的肿瘤减灭效应。此外,胶质瘤患者本身也生成多种具有免疫抑制作用的因子成分或改变调节性 T 细胞功能、增加髓源性抑制性细胞等免疫抑制细胞的活性从而抑制宿主对抗肿瘤的免疫反应<sup>[9]</sup>。肿瘤微环境中高表达的前列环素 E2(PGE2)抑制免疫细胞的杀伤肿瘤细胞效应,导致抗肿瘤的免疫缺陷<sup>[10]</sup>。

## 2 手术与麻醉因素对免疫功能的影响

### 2.1 手术对免疫功能的影响

围术期患者免疫功能状态影响因素诸多。目前认为患者围术期免疫功能抑制主要与手术应激引起机体神经内分泌系统改变有关,如手术应激可引起血清因子分泌降低,淋巴细胞数量减少、功能减弱,抑制性细胞的激活等,导致免疫系统功能抑制。术后肿瘤转移发生率增加与手术创伤导致的免疫抑制有关。手术创伤越大,时间越长,同时受累器官越多,免疫功能受影响越大。主要表现为:

收稿日期: 2015-05-21; 修回日期: 2015-07-26

作者简介: 陈志强(1986-),男,硕士研究生,住院医师,主要从事围术期血流动力学研究。

通讯作者: 张鸿飞(1974-),男,副主任医师,主要从事麻醉药物毒性的基础与临床研究。Email: hongfeiz2003@163.com

①对T细胞功能的抑制。在T细胞的各亚群中, Th1 主要产生 IL-2、INF- $\gamma$  等因子参与细胞免疫; Th2 产生 IL-4、IL-6 等调节体液免疫。当机体免疫功能发生紊乱时, Th1 减少, Th2 升高, Th1/Th2 比例失衡甚至倒置。而手术应激可致 Th1/Th2 比值降低, 表现出一定程度的免疫抑制<sup>[11]</sup>。②NK 细胞的杀伤能力降低。NK 细胞是机体重要的免疫细胞, 在抗肿瘤与免疫调节方面发挥重要作用。Tai 等<sup>[12]</sup> 研究发现手术应激可直接抑制 NK 细胞功能, 而围术期提高 NK 细胞功能可降低肿瘤转移复发率。③TNF- $\alpha$ 、IL-6 等细胞因子的生成受影响<sup>[13]</sup>。

## 2.2 麻醉对免疫功能的影响

接受麻醉的患者其免疫功能受到一定程度抑制, 但与手术创伤对免疫功能的抑制比较, 麻醉对免疫功能的影响较小。不同麻醉方法对患者免疫功能影响不同, 全身麻醉较椎管内麻醉影响大, 气管插管全麻较喉罩全麻影响大。此外, 大多数麻醉药可直接抑制细胞免疫和体液免疫, 且不同麻醉药物对免疫的抑制作用不同。研究表明, 吸入性麻醉药比静脉麻醉药对免疫功能的抑制作用更大<sup>[14, 15]</sup>。另外, 术中循环剧烈波动、低体温、应激性高血糖、术后疼痛等亦会引起患者免疫功能下降, 致使机体免疫系统抗肿瘤功能降低。

总之, 麻醉、手术对免疫功能都有抑制作用, 但以手术创伤引起的免疫抑制更甚。机体应激反应导致血清儿茶酚胺浓度增加及肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能异常增强。过强的应激反应导致细胞免疫与体液免疫功能降低。围术期免疫功能抑制, 增加术中、术后感染和肿瘤微播散的几率, 进而不利于患者预后。对手术、麻醉等各种伤害性刺激引起的不良反应进行调控, 围术期镇静、镇痛充分, 避免缺氧、血流动力学剧烈波动、低体温等, 有利于保护患者的免疫功能, 可能改善预后。

## 3 右旋美托咪定对脑胶质瘤患者围术期免疫功能的影响

右旋美托咪定<sup>[2-4]</sup> 是一种新型高选择性  $\alpha$ -2 受体激动剂, 对  $\alpha$ -2 受体的选择性较  $\alpha$ -1 受体高 1600 倍, 主要作用于中枢和周围神经系统, 产生剂量依赖性镇静、抗焦虑和镇痛作用, 对患者自主呼吸影响甚微, 血流动力学稳定, 减少心肌耗氧量, 常用于重症医学科患者的镇静和围术期作为麻醉辅助性用药。右旋美托咪定抑制交感神经活性, 降低血中肾上腺素、去甲肾上腺素浓度, 减少炎症介质的产生。研究

表明, 围术期持续输注右旋美托咪定可抑制患者应激反应, 从而改善机体围术期免疫功能<sup>[4, 16]</sup>。

肿瘤形成、增殖和生存所需要的微环境由肿瘤细胞、免疫细胞和细胞外基质等构成。肿瘤细胞所分泌的抑制性细胞因子, 可使肿瘤细胞逃脱或抵抗机体的免疫防御, 从而加速肿瘤的增殖。右旋美托咪定的免疫调节功能, 通过改善机体免疫状态以对抗或延缓肿瘤细胞的增殖。Wu 等<sup>[17]</sup> 研究发现, 脑肿瘤患者围术期持续输注右旋美托咪定, 可减轻机体应激反应, 减少免疫细胞的功能抑制。研究表明围术期应用右旋美托咪定可减轻术中机体应激反应及炎症反应, 保持 Th1/Th2 比值平衡, 从而发挥免疫调节作用, 改善患者免疫功能<sup>[4, 18]</sup>。

### 3.1 右旋美托咪定对 S100 $\beta$ 的影响

S100 $\beta$  是一种小分子酸性  $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白, 在星形细胞及胶质瘤细胞中均有表达和分泌。S100 $\beta$  在 CNS 与糖基化终产物受体结合, 影响甚至改变神经元细胞、星形细胞及小胶质细胞的生物学功能, 从而参与肿瘤形成、神经退行性变等神经性疾病的病理生理过程。S100 $\beta$  在胶质瘤中呈现高表达状态。研究表明, 肿瘤患者中高浓度 S100 $\beta$  在脑组织中引起有害的炎症反应, 抑制机体各种免疫细胞的活化及免疫应答反应, 从而促进肿瘤的形成与增殖<sup>[19]</sup>。大鼠皮质星形细胞培养实验发现, 高浓度的 S100 $\beta$  增加诱导型一氧化氮合酶活性、激活 NF- $\kappa$ B 通路增加 mRNA 表达水平, 从而诱导神经元细胞凋亡<sup>[20]</sup>。研究发现, 围术期应用右旋美托咪定可减少 S100 $\beta$  的生成, 可能通过下调血清 S100 $\beta$  的浓度产生免疫保护作用, 从而改善患者术后免疫功能状态<sup>[21, 22]</sup>。

### 3.2 右旋美托咪定对 IL-6 的影响

脑胶质瘤患者 IL-6 表达增加<sup>[23]</sup>。IL-6 是一种由多种细胞分泌, 并作用于多种细胞的多功能细胞因子。IL-6 可促进肿瘤患者肿瘤细胞的增殖和侵袭。研究发现, 胶质瘤细胞在生长增殖时, IL-6 表达水平增加, 且胶质瘤患者血清 IL-6 水平与血清肿瘤标志物 CEA 存在正相关, 提示 IL-6 可能参与胶质瘤的生长增殖与转化<sup>[24]</sup>。全麻患者围术期应用右旋美托咪定可使血清 IL-6 表达水平下降<sup>[25]</sup>。Tanabe 等<sup>[26]</sup> 研究发现, 右旋美托咪定可抑制大鼠 IL-1 $\beta$  诱导胶质细胞产生 IL-6, 表明右旋美托咪定可减轻应激, 减少 IL-6 的生成, 从而调节机体免疫功能, 可能改善胶质瘤患者预后。

### 3.3 右旋美托咪定对 NF- $\kappa$ B 因子的影响

NF- $\kappa$ B 广泛存在于机体各种细胞的胞浆中,在围术期影响多种炎症介质、黏附分子和急性期反应蛋白的表达。NF- $\kappa$ B 可增强凋亡抑制因子的表达,从而促进肿瘤细胞的增殖,并对抗肿瘤细胞的凋亡。在胶质瘤患者,NF- $\kappa$ B 表现为对抗 TNF- $\alpha$  对肿瘤细胞的杀伤作用,即表达 NF- $\kappa$ B 的胶质瘤细胞可抵抗 TNF- $\alpha$ 、放疗和化疗等诱导的细胞凋亡。Kawasaki 等<sup>[27]</sup> 研究发现,右旋美托咪定可抑制或减轻 NF- $\kappa$ B 激活,减少由此引起的 IL-6 等因子的生成,改善患者免疫功能。

### 4 结语

综上所述,由于手术应激及麻醉等因素加重脑胶质瘤患者免疫功能抑制,增加肿瘤微播散的几率,不利于患者预后。而改善患者的免疫功能,作为手术、放疗及化疗以外的特殊治疗方式,已引起临床重视,并在应用中初见成效。右旋美托咪定作为新型的  $\alpha$ -2 肾上腺受体激动剂,广泛用于麻醉期间及危重症患者的镇静等,产生神经系统及免疫功能保护作用。围术期应用右旋美托咪定可保护甚至改善胶质瘤患者的免疫功能,可能抑制肿瘤形成、增殖及生存,为提高治疗效果、改善患者预后提供了新思路,为围术期右旋美托咪定的应用开拓了新的前景。

### 参 考 文 献

- [1] Green JS, Tsui BC. Impact of anesthesia for cancer surgery: Continuing professional development. *Can J Anaesth*, 2013, 60(12): 1248-1269.
- [2] Han C, Ding W, Ma T, et al. A comparison of the effects of midazolam, propofol and dexmedetomidine on the antioxidant system: A randomized trial. *Exp Ther Med*, 2015, 9(6): 2293-2298.
- [3] 王羲凤, 华福洲, 陈世彪, 等. 不同剂量右美托咪定对老年脊柱手术患者免疫功能及认知功能的影响. *广东医学*, 2015, 36(2): 308-310.
- [4] Wang Y, Xu X, Liu H, et al. Effects of dexmedetomidine on patients undergoing radical gastrectomy. *J Surg Res*, 2015, 194(1): 147-153.
- [5] Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? *Trends Immunol*, 2007, 28(1): 12-18.
- [6] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [7] Kobayashi E, Mizukoshi E, Kishi H, et al. A new cloning and expression system yields and validates TCRs from blood lymphocytes of patients with cancer within 10 days. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1542-1546.
- [8] 马学华, 张萱, 韩英, 等. 神经胶质瘤患者外周血淋巴细胞亚群检测的临床意义. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(9): 1080-1082.
- [9] Pellegatta S, Cuppini L, Finocchiaro G. Brain cancer immunoediting: novel examples provided by immunotherapy of malignant gliomas. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(11): 1759-1774.
- [10] El-Sayed M, Taha MM. Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in astrocytoma: correlation with angiogenesis, tumor progression and survival. *Turk Neurosurg*, 2011, 21(1): 27-35.
- [11] 董敏娜. 外科应激与 Th1/Th2 细胞因子. *中国医药指南*, 2013, 11(29): 38-40.
- [12] Tai LH, de Souza CT, Auer RA, et al. Preventing postoperative metastatic disease by inhibiting surgery-induced dysfunction in natural killer cells. *Cancer Res*, 2013, 73(1): 97-103.
- [13] 沈颖洁, 刘喆. 手术创伤应激与炎性细胞因子的相关研究进展. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 11: 75-77.
- [14] Mahmoud K, Ammar A. Immunomodulatory effects of anesthetics during thoracic surgery. *Anesthesiol Res Pract*, 2011, 2011: 317410.
- [15] Tomihara M, Nishihara A, Oishi A, et al. A comparison of the immunological effects of propofol and isoflurane for maintenance of anesthesia in healthy dogs. *J Vet Med Sci*, 2015, May 11 [Epub ahead of print].
- [16] 袁静, 卢航青, 景亮, 等. 右美托咪定对食管癌患者围术期免疫功能的影响. *中国老年学杂志*, 2013(1): 59-61.
- [17] Wu L, Lv H, Hang Y, et al. Effects of dexmedetomidine on cellular immunity of perioperative period in children with brain neoplasms. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 2748-2753.
- [18] Kim Y, Kang SH, Kwon SJ, et al. Effects of dexmedetomidine on the ratio of Th1 to Th2 cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Anesth*, 2014, 26(4): 281-285.
- [19] Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100 $\beta$ 's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biophys Acta*, 2009, 1793(6): 1008-1022.
- [20] Hu J, Ferreira A, Van Eldik LJ. S100 $\beta$  induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem*, 1997, 69(6): 2294-2301.
- [21] 许忠铃, 郭华, 徐兴国, 等. 右美托咪定对重型颅脑损伤患者围术期血浆 S-100 $\beta$  蛋白及炎性细胞因子的影响. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(9): 872-874.
- [22] 刘世乐, 李凤仙, 袁柳青, 等. 乌司他丁对幕上肿瘤切除患者围术期脑氧供需平衡与乳酸代谢的影响. *实用医学杂志*, 2013(6): 985-987.

- [23] Singh MK, Chaudhuri S, Bhattacharya D, et al. T11 target structure induced modulations of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expressions in experimental animals for glioma abrogation. *Int Immunopharmacol* ,2015 ,24( 2) :198-207.
- [24] 朱萧,王芳,王金龙,等. 血清 IL-6 水平在神经胶质瘤预后中的意义. *解剖科学进展* ,2011( 4) :317-320.
- [25] Yu J, Li R, Yao W. Effects of dexmedetomidine preconditioning attenuating remote lung injury of lower limb ischemia-reperfusion. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* ,2014 ,99( 44) :3510-3514.
- [26] Tanabe K, Kozawa O, Iida H, et al. Dexmedetomidine suppresses interleukin-1 $\beta$ -induced interleukin-6 synthesis in rat glial cells. *Int J Mol Med* ,2014 ,34( 4) :1032-1038.
- [27] Kawasaki T, Kawasaki C, Ueki M, et al. Dexmedetomidine suppresses proinflammatory mediator production in human whole blood in vitro. *J Trauma Acute Care Surg* ,2013 ,74( 5) :1370-1375.

## 复发高级别胶质瘤的治疗

魏社鹏<sup>1</sup> 综述 赵继宗<sup>2</sup> 审校

1. 上海市宝山区大场医院神经外科,上海 200444

2. 首都医科大学天坛医院神经外科,北京 100050

**摘要:** 尽管给以联合的治疗方案,高级别胶质瘤最终都会迅速复发。复发后的病人一般状态不同,分子生物学特点各异,为了获得最长的高质量生存期,治疗方案的选择非常重要。本文拟从复发高级别胶质瘤的诊断、不同体能状态和各种不同治疗方案对病人的影响等几个方面进行综述,以期寻找复发高级别胶质瘤的最适合治疗方法。

**关键词:** HGG; 手术; 放疗; 化疗; 贝伐单抗

高级别胶质瘤(High-grade gliomas, HGG)是一种恶性的、通常条件下生长迅速的原发性脑肿瘤。组织病理学上,主要包括间变胶质瘤(间变星形细胞瘤,间变少枝胶质瘤和间变少枝-星形细胞瘤)和胶质母细胞瘤。目前尚无随机对照试验来比较激进治疗和支持治疗的结果,所以复发后治疗方案的选择必须个体化。再次干预带来的益处,必须与医源的神经毒性以及该毒性对病人生活的影响进行仔细的权衡。

本文将重点讨论各种复发的间变胶质瘤和胶质母细胞瘤的治疗手段(主要包括手术,放疗和全身性治疗)对病人的影响。

### 1 诊断

通常把治疗诱导的类似疾病进展的影像学改变,称之为假性进展(Pseudoprogression)。假性进展通常发生在放、化疗结束后的3个月内,其本质为亚急性的、和治疗有关的反应,在MRI上表现为类似肿瘤进展相似的影像<sup>[1]</sup>。放、化疗结束后,影像

学上表现为恶化的病人中,30%~50%的病人被临床或者活检手术确诊为假性进展<sup>[2]</sup>。在持续化疗至少6个月后,假性进展在影像上表现为自发缓解或者稳定,所以其诊断通常是回顾性的。除活检之外,没有任何单一的临床或者影像学手段能够鉴别假性进展和真实进展。如果术后的病理结果是坏死,则化疗仍需要进行<sup>[3]</sup>。

### 2 治疗前的体力状态

治疗前的体力状态是最重要的预后因子之一<sup>[4]</sup>。其它的因素包括:病变的范围、组织病理级别(初次和复发时)、症状稳定的时间以及复发类型(局部还是弥漫)<sup>[5]</sup>。局部复发、尤其是那些长时间稳定的病人和那些原发的难治性或弥漫性生长的病人相比,是较好的再次干预的对象。同理,一开始为低级别胶质瘤,其后进展为HGG的患者和那些一开始即为HGG患者相比,疗效更好。

#### 2.1 体能状态良好者

体能状态良好的病人适合进一步的治疗。再

收稿日期:2015-05-24; 修回日期:2015-08-25

作者简介:魏社鹏(1970-),男,外科学博士,研究方向为脑胶质瘤的循证和微创治疗。