

脉冲式和恒等式镇痛对分娩后产妇 T 细胞亚群及 Th1/Th2 型细胞因子平衡的影响

阳平贵, 高庆, 马明涛, 张宗立, 段雷, 易家漾

(成都市成华区妇幼保健院, 四川 成都 610051)

[摘要] 目的: 探讨脉冲式或恒等式注射镇痛方式对分娩后产妇 T 细胞亚群及 Th1/Th2 型细胞因子的影响。方法: 行顺产分娩的孕产妇 184 例, 根据镇痛注射方式不同分为脉冲组 ($n=96$, 采用脉冲式注射) 和恒等组 ($n=96$, 采用恒等式注射), 两组产妇分别于宫口开至 2~3 cm (T1) 和胎儿娩出 (T2) 时, 空腹采集外周静脉血 5 mL, 用流式细胞仪技术测定产妇外周血 T 细胞亚群 (CD3、CD4、CD8 及 CD4/CD8), 用放射免疫法和酶联免疫吸附法分别检测皮质醇、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和 IL-10 等 Th1/Th2 型细胞因子水平; 记录两组产妇第一产程活跃期、第二及第三产程时间, 记录胎儿娩出时的新生儿 (Apgar) 评分, 宫口开至 2~3 cm、宫口全开及胎儿娩出时产妇的疼痛视觉模拟 (VAS) 评分。结果: CD3+、CD4+ 及 CD4/CD8 比例随着两组产妇产程的进行均有明显降低 ($P<0.05$), T2 时点脉冲组产妇 CD3+、CD4+ 及 CD4/CD8 明显低于恒等组 ($P<0.05$), 但两组产妇 CD8+ 水平在同组两个观察时点及组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与 T1 时点比较, 脉冲组产妇 T2 时点的皮质醇、IL-1 β 水平升高, 恒等组产妇 T2 时点的皮质醇、IL-10 水平减低 ($P<0.05$), 其余指标变化不明显 ($P>0.05$); 脉冲组产妇 T2 时点的外周血皮质醇、IL-1 β 及 IL-10 水平均高于恒等组 ($P<0.05$); 恒等组产妇第一产程活跃期明显短于脉冲组 ($P<0.05$), 但两组第二、三产程的时间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 宫口全开时和胎儿娩出时, 恒等组产妇 VAS 评分明显低于脉冲组 ($P<0.05$); 两组新生儿 Apgar 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论: 恒等式注射镇痛方式可明显减轻产程中疼痛等应激反应对产妇免疫功能的抑制, 可维持适度 Th1/Th2 型细胞因子平衡。

[关键词] 分娩镇痛; T 细胞亚群; 免疫; 白细胞介素; 皮质醇; 脉冲式注射; 恒等式注射

[中图分类号] R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)09-1327-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.09.021

Influence of Pulsed Injection and Identity Injection on Labor Analgesia Maternal T Cell Subsets and Th1 / Th2 Cytokine Balance

YANG Pinggui, GAO Qing, MA Mingtao, ZHANG Zongli, DUAN Lei, YI Jiayang

(Maternal and Child Health Care Hospital of Chenghua District, Chengdu 610051, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of pulsed injection and identity injection on labor analgesia maternal T cell subsets and Th1 / Th2 cytokine balance. **Methods:** A total of 184 maternal who had natural labor were randomly divided into the pulsed group ($n=96$, treated with pulsed injection) and the identity group ($n=96$, treated with identity injection) according to injection methods for analgesia. C section of both groups were cut 2 to 3 cm to portio (T1) and the baby was delivered (T2); 5 mL peripheral venous blood were collected while fasting; T cell subsets were determined by flow cytometry, and levels of Th1 / Th2 cytokines such as cortisol, IL-1 β and IL-10 were detected by radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. The time of different stages of labor, neonatal Apgar score when the baby was delivered, pain visual analogue scale (VAS) at T1 when the cervix was open 2 to 3 cm, when the cervix was fully open and when the baby was delivered were recorded.

Results: CD3 + , CD4 + and CD4/CD8 proportion decreased significantly in both groups with the progress of labor ($P < 0.05$). At T2, CD3 + , CD4 + and CD4/CD8 were significantly lower in the identity group than the pulsed group ($P < 0.05$). There was no significant difference in levels of CD8 + between two groups at T1 and group comparison ($P > 0.05$). At T2, the levels of cortisol and IL-1 β levels were significantly higher in the pulsed group, the identity group showed decreased cortisol and IL-10 level ($P < 0.05$), while the other indexes changed insignificantly. The active phase of the first stage of labor in the identity group was significantly shorter than the pulsed group ($P < 0.05$), while comparison of time of second and third stage of both groups showed no statistical significance ($P > 0.05$). Neonatal Apgar score of both groups showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). When the cervix was fully open, VAS scores of the identity group were significantly lower than the pulsed group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Identity injection of labor analgesia can significantly reduce immune suppression caused by labor pain and other stress responses and appropriately maintain Th1 / Th2 cytokine balance.

[**Key words**] labor analgesia; T cell subsets; immune; interleukin; cortisol; pulsed injection; identity injection

镇痛分娩(anodyne labor)即无痛分娩,长期临床验证完全无痛分娩目前还无法实现,而减轻疼痛以改善患者分娩体验是临床主要目标^[1-2]。目前药物及非药物镇痛是分娩抑痛的两种主要干预类型^[3];非药物性镇痛虽然可在一定程度上减轻产妇产程中的痛苦,但往往镇痛效果欠佳^[4-5];药物性镇痛方法效果可靠,是临床上更多采用的镇痛方法。椎管内注药具有镇痛效果明确、安全性高等优势,镇痛有效率可高达 95%^[6]。椎管内注药可基本实现完全无痛,且对正常生理功能的影响较小,对母婴和产程几乎无任何影响^[7]。免疫功能的变化一直是围产期监测的重点指标,已有研究证实麻醉可导致免疫功能发生改变,而这些改变与产妇分娩后的一系列并发症有关^[8],但关于不同的分娩镇痛方式对产妇的 T 细胞亚群及 Th1/Th2 型细胞因子的影响报道较少,故本研究选择脉冲式注射与恒等式注射两种注射方式对产妇进行分娩镇痛,同时观察两组产妇产后的 T 细胞亚群及 Th1/Th2 型细胞因子的改变,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2015 年 6 月~2016 年 6 月产科行顺产分娩的产妇 184 例,均为头胎及产程顺利产妇。排除标准:既往无人工流产病史,排除生产困难及不能配合完成顺产者。184 例产妇年龄 20~35 岁,平均(26.31 \pm 6.48)岁,根据镇痛注射方式不同将入

组患者分为脉冲组(96 例,采用脉冲式注射)和恒等组(88 例,采用恒等式注射),两组产妇在年龄、体重指数、孕龄、孕周等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有纳入产妇均被告知此项研究并签署知情同意书。

1.2 方法

脉冲式注射,待宫口开到 2~3 cm 时行硬膜外穿刺置管,单管法先于 L2~L3 间向上置管 3 cm,穿刺成功后用含 1/20 万肾上腺素的 1.5% 的利多卡因 3 mL 试验剂量,测试麻醉平面成功后接上硬膜外病人自控镇痛泵,选用 LCP 模式(负荷量+持续量+PCA 剂量),L 剂量为 10 mL, C 为 8~10 mL, bolus 为 6~8 mL,锁定时间为 15 min,必要时可追加剂量,4 h 最大限量为 120 mL,药物为 0.075% 的盐酸罗哌卡因+舒芬太尼 0.5 mg/L。恒等式注射,待宫口开到 3 cm 时行硬膜外穿刺选 L2~L3 间穿刺,穿刺成功后用含 1/20 万肾上腺素的 1.5% 的利多卡因 3 mL 试验剂量,测试麻醉平面成功后接上硬膜外病人自控镇痛泵,按 6~10 mL/h 连续输注,药物为 0.075% 的盐酸罗哌卡因+舒芬太尼 0.5 mg/L。

1.3 观察指标

两组产妇分别于宫口开至 2~3 cm(T1)和胎儿娩出(T2)时,空腹采集外周静脉血 5 mL,分成两份,分别用流式细胞仪技术测定 T 细胞亚群(包括 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8),用放射免疫法和酶联免疫吸附法检测皮质醇、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 IL-10 水平。记录两组产妇第一产程活跃期、第

二产程、第三产程时间,胎儿娩出时的新生儿(Apgar)评分,宫口开至 2~3 cm、宫口开全及胎儿娩出时产妇的疼痛视觉模拟(VAS)评分。Apgar 评分标准:10 分为正常新生儿、<7 分有窒息、<4 分以下视为重度窒息。VAS 评分:使患者根据疼痛程度在标尺上进行标记,0~2 分为优、3~5 分为良、6~8 分为可,>8 分为差。

1.4 统计学分析

数据采用 SPSS 17.0 软件进行分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用单因素方差分析,两两比较行 *t* 检验,计数资料用率(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血 T 细胞亚群

T1 时点,两组产妇外周血 CD3+、CD4+、CD8+ 及 CD4/CD8 比例比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);T2 时点时,CD3+、CD4+ 及 CD4/CD8 明显

低于 T1 时点,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);而脉冲组 CD3+、CD4+ 及 CD4/CD8 明显低于恒等组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);但 CD8+ 在不同时点和组间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 外周血皮质醇、IL-1β 及 IL-10 水平

T1 时点,两组产妇外周血皮质醇、IL-1β 及 IL-10 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);与 T1 时点比较,脉冲组产妇 T2 时点的皮质醇、IL-1β 水平升高,恒等组产妇 T2 时点的皮质醇、IL-10 水平减低(*P* < 0.05);脉冲组产妇 T2 时点的外周血皮质醇、IL-1β 及 IL-10 水平均高于恒等组产妇,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 产妇产程、VAS 评分及新生儿 Apgar 评分

恒等组第一产程活跃期明显短于脉冲组(*P* < 0.05),两组第二、三产程比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。宫口开全时和胎儿娩出时,恒等组产妇 VAS 评分明显低于脉冲组(*P* < 0.05);两组新生儿 Apgar 评分比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

表 1 两组产妇不同时点外周血 T 细胞亚群比例(%)

Tab. 1 T cell subsets proportion of peripheral blood of different time points of both groups

T 细胞亚群	脉冲组		恒等组	
	T1	T2	T1	T2
CD3+	62.07 ± 6.12	47.36 ± 5.72 ⁽¹⁾	62.31 ± 6.04	54.05 ± 5.87 ⁽¹⁾⁽²⁾
CD4+	46.23 ± 7.59	32.37 ± 8.06 ⁽¹⁾	47.01 ± 7.62	37.16 ± 7.65 ⁽¹⁾⁽²⁾
CD8+	30.87 ± 6.07	32.05 ± 4.13	31.24 ± 5.76	31.87 ± 6.22
CD4/CD8	1.72 ± 0.35	1.21 ± 0.28 ⁽¹⁾	1.69 ± 0.37	0.98 ± 0.26 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ 与同组 T1 时点比较,*P* < 0.05;⁽²⁾ 与脉冲组 T2 时点比较,*P* < 0.05

表 2 两组产妇不同时点外周血皮质醇、IL-1β 及 IL-10 水平

Tab. 2 Levels of cortisol, IL-1β and IL-10 of peripheral blood of different time points of both groups

Th1/Th2 型细胞因子	脉冲组		恒等组	
	T1	T2	T1	T2
皮质醇(μg/L)	589.34 ± 102.47	792.16 ± 104.33 ⁽¹⁾	612.08 ± 80.32	534.69 ± 72.13 ⁽¹⁾⁽²⁾
IL-1β(μg/L)	0.23 ± 0.04	0.32 ± 0.05 ⁽¹⁾	0.22 ± 0.06	0.24 ± 0.06 ⁽²⁾
IL-10(ng/L)	44.87 ± 11.65	43.96 ± 11.58	44.62 ± 12.08	35.48 ± 12.34 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ 与同组 T1 时点比较,*P* < 0.05;⁽²⁾ 与脉冲组 T2 时点比较,*P* < 0.05

3 讨论

目前,关于分娩镇痛的研究众多,椎管内注射的镇痛效果已得到临床认可,并得到较广泛的应用,近年来也逐渐成为研究领域的新热点,目的均

在于减少产妇生产时的疼痛,降低应激反应程度,减少应激对产妇身心及新生儿身体所导致的伤害。既往研究中多见不同麻醉模式对产妇应激的影响,但是缺少不同注射方式相关应激指标的观察^[9],且既往研究中多围绕心率、血压等一般体征的动态变化,而尚无免疫及相关应激实验室指标的观

察^[10],故本研究创新性开展两种不同注射方式椎管内注药镇痛的临床价值进行分析,为临床提供可靠依据。

细胞毒 T 细胞即 CD8 + T 细胞,其主要作用在于消除体内已感染的细胞,此类细胞可特异性杀灭具有特殊抗原反应的细胞。CD8 + T 细胞代表性标志为杀手 T 细胞 CD8。辅助 T 细胞 CD4T 则直接参与免疫反应,可通过增生扩散激活产生直接免疫反应的免疫细胞,其代表性表面标志为 CD4,T 细胞主要通过对其它淋巴细胞发挥调控、辅助作用发挥功能。CD4 记数能够直接反映人体免疫功能,CD4 细胞绝对计数处于变化状态,主要受生理情况的影响^[11],而 CD4 和 CD8 的比值较稳定,作为观察指标具有较高可靠性。感染风险与 CD4 及 CD4/CD8 有较强相关性,当 CD4 T、CD4/CD8 分别低于 200、0.20 时机会性感染风险上升,且随着病情进展同时发生多种机会性感染的风险也明显增高。本研究结果显示,CD4 +、CD4/CD8/在脉冲组和恒等组随着产程的进行均明显降低,说明分娩过程产妇机体处于免疫抑制状态,不同分娩镇痛方式干预后,脉冲组 CD3 +、CD4 +、CD4/CD8 明显低于恒等组,表明恒等组可在更大程度上缓解分娩本身所带给产妇的免疫抑制。阳平贵等^[12]对 120 例正常初产妇进行不同注射给药方式的临床对照,结果显示脉冲式分娩镇痛有利于减少免疫抑制,这一结论与本研究基本吻合。

表 3 两组产妇产程、VAS 评分及新生儿 Apgar 评分比较

Tab. 3 Labor stages of both groups, VAS scores and Neonatal Apgar score comparison

指标	脉冲组	恒等组
时间 (min)		
第一产程活跃期	230.44 ± 61.42	168.41 ± 54.37 ⁽¹⁾
第二产程	31.68 ± 11.29	30.28 ± 10.64
第三产程	7.53 ± 2.43	7.81 ± 2.54
VAS 评分(分)		
宫口 2 ~ 3 cm	5.52 ± 0.68	5.44 ± 0.57
宫口开全	7.82 ± 0.61	0.61 ± 0.54 ⁽¹⁾
胎儿娩出	8.47 ± 0.61	1.40 ± 0.57 ⁽¹⁾
新生儿 Apgar 评分(分)	8.76 ± 1.24	8.97 ± 0.92

⁽¹⁾与脉冲组比较,P < 0.05

本研究结果显示,胎儿分娩时恒等组皮质醇、IL-1β、IL-10 水平明显低于脉冲组。研究表明,细

胞因子在镇痛作用中发挥着重要作用。正常情况下,胎盘组织细胞因子表达以 IL-10 为主,IL-10 与机体免疫耐受机制密切相关,主要功能是抑制炎症反应,在炎症反应强烈的地方为了促进炎症平衡,随着妊娠进程的推进,表达水平则应该相应升高^[13],然而分娩是 Th1 细胞因子占优的免疫排斥过程,有研究结果表明,分娩过程 IL-10 的下降则是为了确保分娩时促炎因子水平的上调^[14]。在受到疼痛刺激后 IL-1β 的合成及释放会显著增加,然而分娩镇痛的实施解除了产妇生产过程中的疼痛,同时也解除了 IL-1β 的合成及释放的刺激因素,从而导致 IL-1β 水平的下降^[15]。本研究中恒等组水平低于脉冲组也表明恒等组镇痛效果的优势,从 VAS 评分结果可见,恒等注射分娩止痛在胎儿分娩时产妇几乎没有疼痛或疼痛轻微,效果明显优于脉冲注射。

综上所述,恒等式注射方式分娩镇痛可明显减轻产程中疼痛等应激反应对产妇免疫功能的抑制,可维持适度 Th1/Th2 型细胞因子平衡。

4 参考文献

[1] 董丽萍,蔡莉,刘虹,等. 腰硬联合麻醉应用于无痛分娩的疗效及安全性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2015 (3):91 - 93.

[2] 王霞红,徐先明. 药物性分娩镇痛的临床应用进展[J]. 医学综述, 2017(3):532 - 535.

[3] 周伟玲,黄蔚. 自然分娩中的药物及非药物镇痛[J]. 实用妇产科杂志, 2012(3):173 - 175.

[4] 刘霞,祝筠. 非药物性镇痛在分娩过程中的临床应用[J]. 中国妇幼保健, 2012(20):3206 - 3208.

[5] 孙晓秦,王伟,陈和琼,等. 非药物全产程镇痛与椎管内麻醉镇痛分娩效果分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2015(3):525 - 527.

[6] 冯善武,徐世琴,王娟,等. 规律间断给药用于硬膜外分娩镇痛对产妇产间发热的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015(9):858 - 861.

[7] 杨俊红,冯晓明,于树静,等. 无保护会阴阴道分娩应用椎管内麻醉镇痛对母婴结局的影响[J]. 河北医药, 2013(18):2768 - 2769.

[8] 孙敏,王以新. 妊娠期高血压中的免疫系统变化[J]. 心肺血管病杂志, 2012(3):345 - 347.

[9] 宗银东,聂颖,姜义铁,等. 罗哌卡因硬膜外患者自控镇痛的无痛分娩效果及应激反应的临床研究[J]. 重庆医学, 2016(17):2407 - 2409.

- 2014(5):215-218.
- [9] 梅向东,熊新富,杨波. 脊柱结核单纯后路病灶清除术和椎体间植骨融合内固定的疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015(12):146-147.
- [10] 霍旭芳,高鸿,赵艳. 丙泊酚-七氟醚静吸复合麻醉停药顺序对成人经腹胆囊切除术患者苏醒质量的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2017(6):728-731.
- [11] 王林峰,申勇,丁文元,等. 腰椎结核的一期后路经椎间隙病灶清除内固定术[J]. 中华骨科杂志, 2014(2):137-142.
- [12] 买尔旦·买买提,牙克甫·阿不力孜,盛伟斌,等. 后路经椎间孔入路病灶清除、椎体间融合内固定治疗胸腰段脊柱结核[J]. 中华骨科杂志, 2016(11):672-680.
- [13] Kim JD, Ko ES, Kim JY, et al. Anesthesia under cardiopulmonary bypass for video assisted thoracoscopic wedge resection in patient with spontaneous pneumothorax and contralateral post-tuberculosis destroyed lung[J]. Korean Journal of Anesthesiology, 2013(2):174-176.
- [14] 杨孝军,周政纲,马建林,等. 后路椎弓根螺钉内固定结合前路病灶清除植骨术治疗腰骶椎体结核 35 例[J]. 中国社区医师, 2016(1):40-41.
- [15] 陈莹莹,张宗泽,刘汉兴,等. 氢吗啡酮或羟考酮复合丙泊酚对结肠镜诊疗术后患者认知功能的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2017(2):194-197.
- [16] 蒲小兵,康洁,周强,等. 一期后路结核病灶清除、椎体间支撑植骨及矫形内固定治疗胸腰椎结核[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2016(5):281-286.
- [17] 王强,杨敬,陈丽娟. 一期椎旁肌间隙入路手术治疗胸腰椎结核并椎体塌陷性骨折的可行性及效果[J]. 中国医药导报, 2016(12):93-96.
- [18] 袁素,石佳,王古岩,等. 右美托咪定对全麻低温心肺转流下冠状动脉旁路移植术围术期的心肌保护作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2015(5):432-435.
- [19] 邓小强,陈珂,姜徽,等. 磷酸肌酸钠预先给药对 2 型糖尿病患者心肌缺血一再灌注损伤的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015(1):9-11.
- [20] 雷光磊,张兰,李培玉. 七味三七口服液和艾司洛尔对围术期心肌缺血高龄患者心肌保护的临床疗效比较[J]. 四川医学, 2017(5):496-499.
- [21] 胡茜,张学康,陈秋红,等. 术中持续泵注艾司洛尔对老年腹腔镜胃肠癌根治术患者的心肌保护作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2017(1):37-40.
- [22] 李建华,赵宏娟,赵广平,等. 预先选用右美托咪定与艾司洛尔在胸腔镜胸腔热灌注时对心肌的保护作用[J]. 重庆医学, 2017(1):113-117.

(2017-07-22 收稿,2017-10-22 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 丁廷森

(上接第 1330 页)

- [10] 李朋仙,赵艳, Li PX, 等. 不同麻醉方法对应激反应影响的临床研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2016(9):836-840.
- [11] Yongjun J, Jihyang L, Yonggoo K, et al. CD4 T-cell function assay using Cylex ImmuKnow and lymphocyte subset recovery following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transplant Immunology, 2015(2):78-83.
- [12] 阳平贵,吴怀勇,吴俊英,等. 分娩镇痛注射方式对产妇血清 IL-6、TNF- α 及 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 现代仪器与医疗, 2016(6):63-66.
- [13] Liu Y, Liu W, Russell MW. Suppression of host adaptive immune responses by Neisseria gonorrhoeae; role of interleukin 10 and type 1 regulatory T cells[J]. Mucosal Immunology, 2014(1):165-176.
- [14] 邱佩佩,李小英, QIU Pei-Pei, 等. 原因不明复发性流产患者 Th1/Th2 型细胞因子的表达分析[J]. 中国妇幼保健, 2015(9):1414-1416.
- [15] Ishiguro T, Takeda J, Xin F, et al. Interleukin (IL)-1 in rat parturition: IL-1 receptors 1 and 2 and accessory proteins abundance in pregnant rat uterus at term-regulation by progesterone[J]. Physiological Reports, 2016(14):e12866.

(2017-08-17 收稿,2017-10-28 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵 毅