

· 临床研究 ·

超声引导神经阻滞镇痛技术对直肠癌患者围术期免疫微环境的影响

毛菇¹, 仇澜²

1. 南京医科大学第四附属医院麻醉科, 江苏 南京 210031; 2. 常州市第一人民医院麻醉科, 江苏 常州 213003

摘要: **目的** 评估全麻联合超声引导神经阻滞(NB)镇痛技术对直肠癌根治术患者围术期免疫微环境的影响。**方法** 选择2017年10月至2018年4月常州市第一人民医院收治的60例直肠癌患者为研究对象,随机分为对照组[采取全身麻醉(GA)+静脉自控镇痛(PCIA)方案]和试验组(采取GA+PCIA+NB方案)。记录术中和术后阿片类药物的消耗。测量术前24h、术中、术后6、12、24h的自然杀伤细胞(NK)、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞和白细胞介素(IL)-6水平。**结果** 两组术中至术后的舒芬太尼消耗呈显著升高趋势($P<0.01$),且对照组比试验组每6h多消耗4.6 μg($P<0.01$)。试验组的补救镇痛率显著低于对照组(16.7% vs 46.7%, $P=0.012$)。两组除IL-6在术前24h至术中阶段有轻度升高,NK、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞、IL-6四项指标总体均呈先抑制后恢复的趋势,且IL-6抑制持续最久,其次是NK细胞,而CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺细胞恢复较早。比较CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺细胞发现,对照组比试验组抑制持续的更久($P<0.05$)。**结论** 超声引导NB技术能为直肠癌根治术患者减少术中及术后阿片类药物的消耗,并减轻免疫功能抑制。

关键词: 超声引导; 神经阻滞; 静脉自控镇痛; 直肠癌根治术; 免疫微环境

中图分类号: R735.3⁺7 R614.4 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2023)03-0435-06

Effect of ultrasound-guided nerve block analgesia on immune microenvironment in patients with rectal cancer during perioperative period

MAO Gu*, QIU Lan

* Department of Anesthesiology, the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210031, China

Corresponding author: QIU Lan, E-mail: qiulanmz@163.com

Abstract: **Objective** To assess the effects of ultrasound-guided nerve block analgesia on immune microenvironment in patients with rectal cancer(RC) during perioperative period. **Methods** Sixty patients with rectal cancer were selected as the study subjects and randomly divided into two groups: control group [general anesthesia(GA)+patient-controlled intravenous analgesia(PCIA)scheme] and test group (GA+PCIA+NB scheme). The total dosage of opioids during and after operation was recorded. The levels of NK, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ cells and IL-6 were measured 24 hours before, during and 6, 12 and 24 hours after operation. **Results** The amount of sufentanil during and after operation in the two groups was significantly increased($P<0.01$), and the amount of sufentanil in the control group was 4.6 μg more than that in the test group every 6 h($P<0.01$). The remedial analgesia rate in test group was significantly lower than that in the control group(16.7% vs 46.7%, $P=0.012$). In the two groups, except for the slight increase of IL-6 in the 24 h before and during the operation, the four indexes of NK, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and IL-6 showed a trend of first inhibition and then recovery, and the inhibition of IL-6 lasted the longest, followed by NK cells, while CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ cells recovered earlier. Comparing CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ cells, it was found that the inhibition lasted longer in the control group than in the test group($P<0.05$). **Conclusion** Ultrasound-guided NB technology can reduce the consumption of

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.03.024

基金项目: 常州市科学技术局应用基础研究计划项目(CJ20220098); 常州市卫健委青年人才科技项目(QN202113)

通信作者: 仇澜, E-mail: qiulanmz@163.com

出版日期: 2023-03-20

opioids during and after radical resection of rectal cancer, and reduce the inhibition of immune function.

Keywords: Ultrasound guidance; Nerve block; Patient controlled intravenous analgesia; Radical rectal cancer surgery; Immune microenvironment

Fund program: Applied Basic Research Project of Changzhou Municipal Bureau of Science and Technology (CJ20220098); Youth Talent Science and Technology Project of Changzhou Health Commission(QN202113)

结直肠癌是全球癌症相关死亡的主要原因,直肠癌病例约占所有结直肠癌的30%^[1]。外科手术是直肠癌重要的治疗手段^[2],围术期有效镇痛对于直肠癌手术至关重要^[3],也是近年来被积极推进的快速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)的重要组成部分^[4-5]。同时有研究发现,麻醉技术和药物的选择能够影响患者的免疫系统,从而有可能影响癌症的预后^[6-8]。区域麻醉是围术期疼痛管理的手段之一^[9],经典腹横肌平面阻滞(transversus abdominis plane block, TAPB)常用于直肠癌根治术的术后镇痛,由于该技术理论上只能阻滞第九胸椎~第一腰椎平面,其有效性缺乏明确证据^[10]。Deng等^[11]提出腰方肌阻滞(quadratus lumborum block, QLB)能为直肠癌手术患者提供确切的围术期镇痛,但QLB存在局限性:需要患者改变体位、出血风险和较高的技术难度等。本研究中神经阻滞(nerve block, NB)技术采用双侧双重腹横肌平面阻滞(bilateral dual transversus abdominis plane block, BD-TAPB)技术,该技术能完全阻滞在腹横肌平面广泛沟通的肋间神经、肋下神经及部分腰神经分支,能阻滞全部腹壁前外侧皮肤和部分腹膜,镇痛效果理想^[12-14]。

另一方面,不同的麻醉方式可能会影响免疫指标的水平[如自然杀伤细胞(NK), CD4⁺和CD8⁺细胞的数量],以及外周循环中IL-6水平^[15]。肿瘤微环境与肿瘤生长和侵袭密切相关,并成为个性化肿瘤治疗的关键因素^[16]。循环淋巴细胞的表型,包括上述因子在内,能反映肿瘤微环境中的局部免疫反应,为直肠癌的转归趋势提供潜在的重要信息^[17]。本研究旨在评估全麻联合NB的镇痛效果,探讨NB对直肠癌根治术患者免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年10月至2018年4月60例行全麻下直肠癌根治术的患者,使用电脑生成的随机数字列表和密封的信封进行随机分组。对照组采取全身麻醉(GA)+静脉自控镇痛(PCIA)方案,试验组采取GA+PCIA联合NB的方案,每组30例。纳入标准:年龄>20岁,ASA分级I~Ⅲ级。排除标

准:局麻药过敏史,凝血功能异常,穿刺部位感染,免疫系统或内分泌功能障碍,阿片类药物、非甾体抗炎药、激素或其他免疫调节物质进行预处理。两组患者一般资料比较见表1。本研究经常州市第一人民医院伦理委员会批准(2020科第004号),并获得所有患者的书面知情同意。

表1 两组患者一般资料的比较 (n=30)

Tab. 1 Comparison of general information between two groups (n=30)

项目	对照组	试验组	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	62.4±9.7	66.5±8.5	1.741	0.088
男/女(例)	20/10	20/10	0	1.000
BMI($\bar{x}\pm s$)	23.3±2.2	22.6±2.8	0.923	0.225
高血压史(例)	10	11	0.073	0.787
糖尿病史(例)	2	4	0.741	0.389
手术方式(开放/腔镜,例)	19/11	17/13	0.278	0.598
淋巴结转移(例)	20/10	13/17	3.300	0.069

1.2 常规全身麻醉方法 两组患者常规禁食8h,禁饮2h,均无术前用药。多功能监护仪监测心电图(ECG)、心率(HR)、血压(BP)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、呼气末CO₂分压(P_{ET}CO₂)、麻醉深度(BIS)。麻醉诱导采用咪达唑仑0.02 mg/kg、丙泊酚2 mg/kg、舒芬太尼0.4 μg/kg及苯磺顺阿曲库铵0.15 mg/kg,麻醉维持采用丙泊酚4~6 mg/(kg·h),瑞芬太尼12~20 μg/(kg·h)持续静脉泵注,适量间断追加舒芬太尼0.2 μg/kg镇痛,间断使用苯磺顺阿曲库铵0.2 mg/kg维持肌松。麻醉深度维持BIS值在40~60之间。术后两组患者均给予PICA。

1.3 神经阻滞技术 试验组采用BD-TAPB技术。在全身麻醉诱导后为患者做经典TAPB。将高频线阵探头放置于肋弓与髂嵴之间,垂直于腋中线,确定神经血管筋膜平面和腹壁肌层。采用平面内进针方法,将21 G×100 mm针头穿刺入腋前线,以腋中线腹内斜肌与腹横肌之间为终点向外侧、后方推进注射。对平面进行水分离,直到出现眼征,即局麻药的椭圆形低回声扩散。继双侧经典TAPB完成后,进行双侧肋缘下TAPB。将探头从剑突胸骨向下外侧方向沿着下肋缘移动直到腹直肌和腹横肌清晰可见,注射目标是腹直肌鞘后层与腹横肌之间。如果腹横肌终止于腹直肌的外侧端,则使局部

麻醉药沉积在腹横肌与半月线外侧的腹内斜肌之间。双侧共四个注射点,共注射 0.25% 罗哌卡因 60 ml,每个部位 15 ml。阻滞操作均由已获得神经阻滞专业认证过的主治医师完成。

1.4 PCIA 泵配方 术后给予两组患者 PCIA 泵 (1 μg/ml 舒芬太尼,2 ml 负荷量,2 ml/h 背景输注,2 ml 自控输注,15 min 锁定时间)48 h。如果 VAS 评分超过 4 分,静脉注射氟比洛芬酯 50 mg 用于补救镇痛,可重复,每日最大剂量不超过 200 mg。

1.5 观察指标 (1) 术前 24 h(T₁)、术中(T₂)及术后 6 h(T₃)、12 h(T₄)、24 h(T₅)用流式细胞仪测定 NK、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞水平、采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素(IL)-6。(2) 记录 T₂ 丙泊酚、瑞芬太尼、苯磺顺阿曲库铵剂量, T₂、T₅、术后 48 h(T₆)舒芬太尼剂量。(3) 记录补救镇痛及 T₃、T₄、T₅ 恶心呕吐(PONV)发生率。

1.6 统计学方法 采用 R3.4.3 行统计学分析。连续变量表示为 $\bar{x} \pm s$,分类变量表示为频率(%)。适当时,使用非配对的 Student-*t* 检验比较连续变量。分类变量使用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验进行。应用广义加性混合模型(GAMM)检查两组的 VSA、舒芬太尼消耗和免疫指标随时间的变化。GAMM 通过引进随机效应消除个体差异对重复测量结果的影响,提高统计效率。检查 VAS、舒芬太尼消耗、免疫指标和时间的线性关系,并针对潜在的混杂因素进行调整。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 麻醉时间、药物消耗、补救镇痛及 PONV 发生率的比较 两组患者麻醉时间及 PONV 发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。术中(T₂)试验组的瑞芬太尼和舒芬太尼的消耗显著低于对照组(*P*<0.01),而丙泊酚、苯磺顺阿曲库铵的消耗差异无统计学意义

(*P*>0.05)。与对照组比较,试验组术后 24、48 h 舒芬太尼消耗显著减少(*P*<0.01)。试验组的补救发生率显著低于对照组(*P*=0.012)。见表 2。

表 2 麻醉时间、药物消耗、补救镇痛及 PONV 发生率的比较 (n=30, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of anesthesia time, drug consumption, incidence of rescue analgesia and PONV (n=30, $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	试验组	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
麻醉时间(min)	132.7±46.1	141.2±41.1	0.754	0.454
丙泊酚(mg)	568.0±173.2	583.3±173.4	0.342	0.732
T ₂ 瑞芬太尼(μg)	428.5±170.7	239.9±63.5	5.672	<0.001
T ₂ 舒芬太尼(μg)	37.1±5.3	33.7±6.5	2.220	0.030
T ₅ 舒芬太尼(μg)	73.6±8.2	48.5±12.3	9.300	<0.001
T ₆ 舒芬太尼(μg)	127.3±18.3	86.9±22.5	7.630	<0.001
T ₂ 苯磺顺阿曲库铵(mg)	48.0±12.7	47.5±10.9	0.164	0.871
补救镇痛[例(%)]	14(46.7)	5(16.7)	6.239	0.012
PONV[例(%)]	9(30.0)	8(26.7)	0.082	0.774

2.2 患者术中、术后 24、48 h 舒芬太尼的消耗变化 为进一步观察舒芬太尼消耗的变化趋势,进行回归系数分析显示:随着时间变长,对照组和试验组舒芬太尼消耗呈显著升高趋势,每 6 h 回归系数分别为 11.3 和 6.7(*P*<0.01)。组间比较发现,对照组患者比试验组每 6 h 舒芬太尼消耗多 4.6 μg,差异有统计学意义(*P*<0.01)。见图 1。

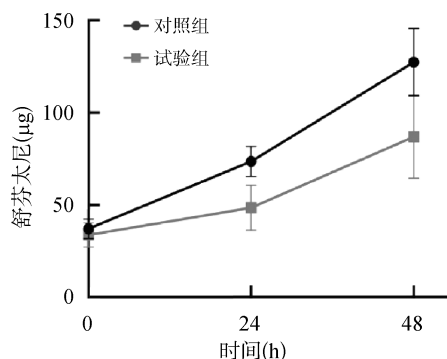


图 1 两组患者舒芬太尼消耗随时间变化曲线
Fig. 1 The changes curve of sufentanil consumption over time

表 3 两组患者 NK、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞、IL-6 水平的比较 (n=30, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of NK, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, IL-6 between two groups (n=30, $\bar{x} \pm s$)

组别	NK 细胞(%)					CD4 ⁺ 细胞(%)				
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
对照组	6.8±0.3	6.3±0.3 ^b	6.2±0.4 ^b	6.9±0.5	7.4±0.3 ^b	47.2±2.6	35.2±4.7 ^b	33.5±4.7 ^b	33.3±6.1 ^b	42.5±3.7 ^b
试验组	6.9±0.2	6.6±0.3 ^{ab}	6.5±0.4 ^{ab}	7.1±0.5 ^a	7.5±0.3 ^b	46.8±2.9	34.8±4.6 ^b	36.2±4.3 ^{ab}	37.7±5.7 ^{ab}	44.2±3.6 ^b

组别	CD4 ⁺ /CD8 ⁺					IL-6(ng/L)				
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
对照组	1.8±0.2	1.2±0.1 ^b	1.1±0.2 ^b	1.5±0.2 ^b	1.6±0.2	98.8±11.0	103.3±14.1	79.5±12.0 ^b	73.1±9.1 ^b	87.0±12.3
试验组	1.8±0.1	1.1±0.1 ^b	1.2±0.2 ^{ab}	1.7±0.2 ^a	1.8±0.2 ^a	98.2±10.7	105.0±14.7	88.8±13.9 ^a	77.9±8.4 ^b	96.0±13.6 ^a

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与 T₁比较,^b*P*<0.05。

2.3 围手术期NK、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞、IL-6水平变化趋势 两组患者NK、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞、IL-6水平见表3,对其围术期的变化趋势,进行回归系数分析显示(1)NK细胞数量随时间变化(图2A):术前24h至术后6h,对照组和试验组NK细胞数量均呈显著下降趋势(每6h回归系数分别为-0.13和-0.08, $P < 0.01$),组间比较发现,对照组比试验组每6h多降低0.06($P = 0.001$);术后6至24h,对照组和试验组呈显著升高趋势(每6h回归系数分别为0.38和0.32, $P < 0.01$),组间比较,对照组比试验组每6h多升高0.07($P = 0.056$)。 (2)CD4⁺细胞数量随时间变化(图2B):术前24h至术中,对照组和试验组CD4⁺细胞数量均呈显著下降趋势(每6h回归系数分别为-2.99和-3.01, $P < 0.01$),组间比较,试验组比对照组每6h多降低0.02,差异无统计学意义($P = 0.962$);术中至术后12h,对照组降低差异无统计学意义(每6h回归系数为-0.93, $P = 0.052$),试验组升高差异有统计学意义(每6h回归系数为1.43, $P = 0.006$),组间比较,试验组比对照组每6h多升高2.37($P = 0.001$);术后12至24h,对照组和试验组有显著升高趋势(每6h回归系数分别为4.57和3.27, $P < 0.01$),组间比较,对照组比试验组每6h多升高1.30($P = 0.008$)。 (3)CD4⁺/CD8⁺细胞数量随时间变化(图2C):术前

24h至术中,对照组和试验组CD4⁺/CD8⁺细胞数量呈显著下降趋势(每6h回归系数分别为-0.16和-0.17, $P < 0.01$),组间比较,试验组比对照组每6h多降低0.01,差异无统计学意义($P = 0.501$);术中至术后6h,对照组降低差异无统计学意义(每6h回归系数为-0.04, $P = 0.337$),试验组明显升高(每6h回归系数为0.08, $P = 0.049$),组间比较,试验组比对照组每6h多升高0.12($P = 0.040$);术后6至24h,对照组和试验组每6h呈显著升高趋势(每6h回归系数分别为0.15和0.17, $P < 0.01$),组间比较,试验组比对照组每6h多升高0.02,差异无统计学意义($P = 0.392$)。 (4)IL-6水平随时间变化(图2D):术前24h~术中,对照组和试验组IL-6上升不显著(每6h回归系数分别为1.12和1.72, $P = 0.164$ 和0.053),组间比较,试验组比对照组每6h多升高0.60,差异无统计学意义($P = 0.610$);术中至术后12h,对照组和试验组呈显著下降趋势(每6h回归系数分别为-15.12和-13.55, $P < 0.01$),组间比较,对照组比试验组每6h多降低1.57,差异无统计学意义($P = 0.459$);术后12至24h,对照组和试验组呈显著升高趋势(每6h回归系数分别为6.95和9.05, $P < 0.01$),组间比较,对照组比试验组每6h多升高2.10,差异无统计学意义($P = 0.078$)。

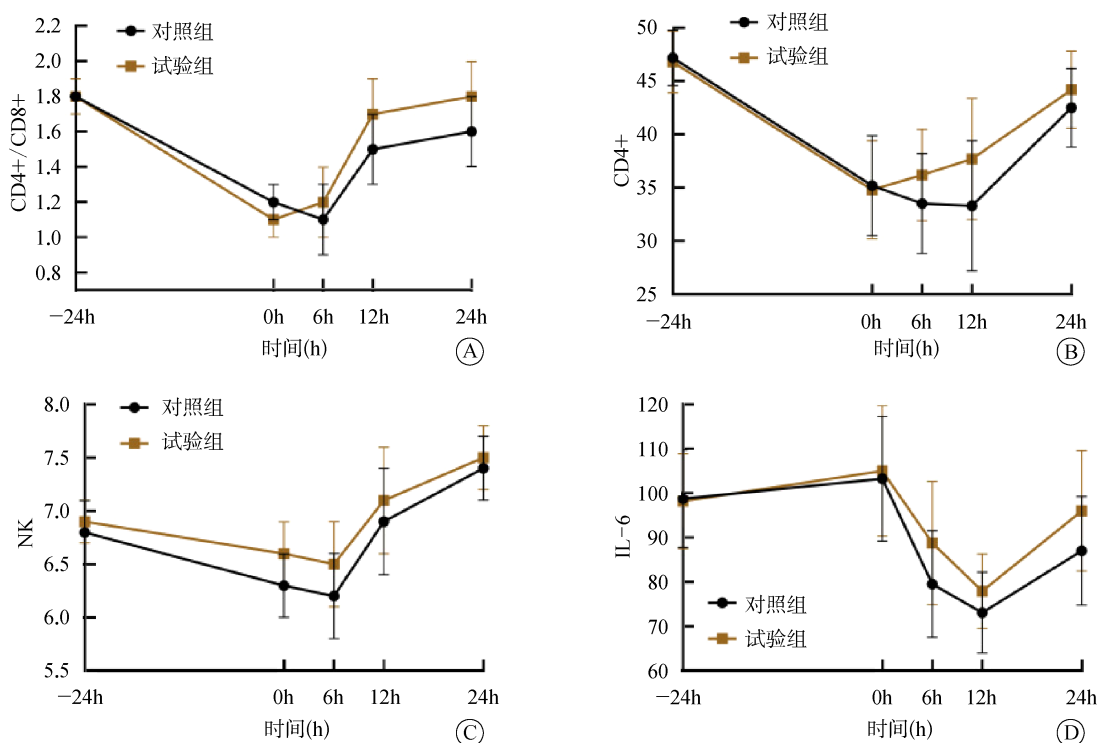


图2 两组患者NK、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞、IL-6水平随时间变化曲线

Fig. 2 The change curves of NK, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ cell counts, and IL-6 level of two groups over time

3 讨论

本研究采用的 NB 技术是 BD-TAPB 技术,其是在经典 TAPB 的基础上联合双侧肋缘下 TAPB 的区域麻醉技术,经典 TAPB 覆盖的区域是第九胸椎~第十二胸椎,肋缘下阻滞覆盖的区域是第六胸椎~第九胸椎^[18-20]。当双侧四个点分别注入适量局麻药,即可阻滞胸神经分支(第六胸椎~第十二胸椎),为整个前腹壁区域提供完善的镇痛。本研究中试验组患者镇痛补救发生率比对照组低,验证了 BD-TAPB 技术具有广泛而全面的术后镇痛效果。

长期以来,实验室研究认为阿片类药物与免疫功能有关。阿片类药物间接作用于神经系统,导致生物胺的释放,这些生物胺可能通过抑制 NK 细胞毒性来减弱先天免疫^[21]。平衡疼痛的免疫抑制作用与阿片类药物合理使用是麻醉医师的工作目标之一,也是避免可能存在的大剂量阿片类药物治疗增加癌症复发风险的关键^[6,22]。本研究发现,试验组术中瑞芬太尼、术后舒芬太尼消耗量较对照组明显减少,当动态观察术后舒芬太尼消耗时,对照组显示出显著上升趋势。此结果再次验证了 BD-TAPB 技术提供了稳定、动态的术后镇痛。有研究认为阿片类药物可与胃肠道外周 M-阿片类受体结合,导致肠道功能障碍,从而加重术后肠梗阻^[23]。但本研究并没有发现两组的 PONV 发生率存在显著差异,致吐性腹部手术和长时间的禁食可能削弱了本研究检测恶心或呕吐差异的能力。

手术和麻醉会导致短暂的免疫抑制,这可能会促进手术播散的肿瘤细胞的植入和现有微转移的生长^[24]。肿瘤微环境在肿瘤的发展进程和逃避初级对应治疗中的作用非常关键^[25]。NK、T 细胞等临床生物标志物是结直肠癌诊疗过程中的重要研究对象,也是免疫疗法的重要靶点^[18]。因此,本研究对不同麻醉方式患者进行相应的免疫指标检测,发现 NK、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞总体均呈先抑制后恢复的趋势,三项指标在术中已有恢复的趋势,试验组在术后 6、12 及 24 h 明显回升并显著高于对照组。其中,NK 细胞相对抑制较久,试验组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞恢复较快;对照组的抑制持续的更久。无论经典的肿瘤分期如何,T 细胞浸润的程度和类型都会影响直肠癌的预后^[26]。本研究中的免疫指标变化与前期许多采用不同麻醉药物或方法对胃肠道肿瘤患者免疫功能影响的研究结果是一致的^[27-28],提示试验组的免疫环境对直肠癌根治术患者有利。

众所周知,IL-6 是一种具有多效活性的促炎细胞因子。许多研究表明手术和麻醉会加重患者的免疫抑制,除了使 NK、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞数量降低,同时出现 IL-6 表达升高^[29]。本研究发现 IL-6 水平呈现先升高再抑制然后缓慢恢复的曲线变化。对于 IL-6 在两组于术中至术后 12 h 的显著下降,笔者分析原因认为全身麻醉中采用全凭静脉麻醉起到了一定作用^[30],一方面,规避了吸入麻醉药对免疫系统的不利影响^[31];另一方面,麻醉药物中的咪达唑仑和丙泊酚也许有免疫保护作用^[32]。

Hu 等^[28]认为对高龄患者行腹腔镜直肠癌手术中 TAPB 的最佳浓度是 0.5% 罗哌卡因双侧共 40 ml (总量为 200 mg)。Børglum 等^[33]在 BD-TAPB 中,予以每个受试者共注射 225 mg 罗哌卡因,测定的血清浓度均低于罗哌卡因的潜在毒性阈值(2.2 mg/L)。本研究中局麻药的总量为 150 mg,远低于上述研究。笔者正在争取医院临床药物研究室的支持,后期将进行最低有效浓度范围的探索。

综上所述,本研究中,全麻联合 NB 在直肠癌患者术后镇痛管理中展现了明显优势。其有效的镇痛减轻了手术创伤导致的伤害与机体应激,减轻了对 NK、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞的抑制;同时减少了术中和术后阿片类药物的消耗,因此减轻了其副作用。由于结直肠癌的发生和发展与血清细胞因子水平的改变有关,这提示在为肿瘤患者选择麻醉方法和药物时或可有一些倾向性。总之,BD-TAPB 的实用性和有效性可使直肠癌手术患者获益。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. Gut, 2017, 66(4): 683-691.
- [2] Fleshman JW, Smallwood N. Current concepts in rectal cancer[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2015, 28(1): 5-11.
- [3] Joshi GP, Bonnet F, Kehlet H. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery [J]. Colorectal Dis, 2013, 15(2): 146-155.
- [4] Smith TW Jr, Wang XJ, Singer MA, et al. Enhanced recovery after surgery: a clinical review of implementation across multiple surgical subspecialties[J]. Am J Surg, 2020, 219(3): 530-534.
- [5] Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: enhanced recovery after surgery society recommendations[J]. JAMA Surg, 2019, 154(8): 755-766.
- [6] Wall T, Sherwin A, Ma D, et al. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a

- narrative review[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(2): 135-150.
- [7] 朱婧,魏晓军,刘鑫.七氟烷对创伤性脑损伤患者围术期炎症介质和神经功能及预后的影响[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(3): 352-354.
- Zhu J, Wei XJ, Liu X. Effect of sevoflurane on perioperative inflammatory mediators, nerve function and prognosis in patients with traumatic brain injury[J]. *Chin J Clin Res*, 2020, 33(3): 352-354.
- [8] 宋新婷,尹宁.区域麻醉或镇痛对癌症患者预后影响的Meta分析[J]. *中国临床研究*, 2022, 35(5): 632-638.
- Song XT, Yin N. The effect of regional anesthesia or analgesia on cancer-related prognosis: Meta-analysis [J]. *Chin J Clin Res*, 2022, 35(5): 632-638.
- [9] Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques [J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(7): 691.
- [10] Oh TK, Lee SJ, Do SH, et al. Transversus abdominis plane block using a short-acting local anesthetic for postoperative pain after laparoscopic colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(2): 545-552.
- [11] Deng W, Long XF, Li MJ, et al. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial [J]. *Medicine*, 2019, 98(52): e18448.
- [12] Børglum J, Maschmann C, Belhage B, et al. Ultrasound-guided bilateral dual transversus abdominis plane block; a new four-point approach[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55(6): 658-663.
- [13] Niraj G, Kelkar A, Hart E, et al. Comparison of analgesic efficacy of four-quadrant transversus abdominis plane(TAP) block and continuous posterior TAP analgesia with epidural analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: an open-label, randomised, non-inferiority trial [J]. *Anaesthesia*, 2014, 69(4): 348-355.
- [14] Tanggaard K, Jensen K, Lenz K, et al. A randomised controlled trial of bilateral dual transversus abdominis plane blockade for laparoscopic appendectomy [J]. *Anaesthesia*, 2015, 70(12): 1395-1400.
- [15] Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ, et al. Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial [J]. *Contemp Clin Trials*, 2008, 29(4): 517-526.
- [16] Lanlan, Hui LL, Chen Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(1): 7-13.
- [17] Krijgsman D, de Vries NL, Skovbo A, et al. Characterization of circulating T-, NK-, and NKT cell subsets in patients with colorectal cancer: the peripheral blood immune cell profile [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(6): 1011-1024.
- [18] 石轩雨,吴小乐,杜冰,等.腹横肌平面阻滞与骶管阻滞在小儿全麻下腹腔镜手术中的应用对比[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(1): 69-73.
- Shi XY, Wu XL, Du B, et al. Comparison of transversus abdominis plane block and sacral block in pediatric laparoscopy under general anesthesia[J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(1): 69-73.
- [19] Rozen WM, Tran TN, Ashton MW, et al. Refining the course of the thoracolumbar nerves: a new understanding of the innervation of the anterior abdominal wall[J]. *Clin Anat*, 2008, 21(4): 325-333.
- [20] Tsai HC, Yoshida T, Chuang TY, et al. Transversus abdominis plane block; an updated review of anatomy and techniques [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 8284363.
- [21] Boland JW, Pockley AG. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(14): 2726-2736.
- [22] Suzuki J, EI-Haddad S. A review: fentanyl and non-pharmaceutical fentanyl[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2017, 171: 107-116.
- [23] Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction; a clinical guideline[J]. *Pain Med*, 2017, 18(10): 1837-1863.
- [24] Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(2): 106-115.
- [25] Zellmer VR, Zhang SY. Evolving concepts of tumor heterogeneity [J]. *Cell Biosci*, 2014, 4: 69.
- [26] Penter L, Dietze K, Ritter J, et al. Localization-associated immune phenotypes of clonally expanded tumor-infiltrating T cells and distribution of their target antigens in rectal cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(6): e1586409.
- [27] Chen P, Lin QS, Lin XZ. Optimal concentration of the transversus abdominis plane block in enhanced recovery after surgery protocols for patients of advanced age undergoing laparoscopic rectal cancer surgery[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(11): 4437-4446.
- [28] Hu CJ, Zhang S, Chen Q, et al. Effects of different anesthetic and analgesic methods on cellular immune function and stress hormone levels in patients undergoing esophageal cancer surgery [J]. *J Health Eng*, 2022, 2022: 4752609.
- [29] Yin YW, Yi YS, Yu JM, et al. Effects of flurbiprofen on serum level of interleukin-6, prostacyclin and corticosteroid A2 in patients with bone metastases of cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 1545-1548.
- [30] Yap A, Lopez-Olivo MA, Dubowitz J, et al. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia[J]. *Can J Anesth*, 2019, 66(5): 546-561.
- [31] Soltanizadeh S, Degett TH, Gögenur I. Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: a systematic review [J]. *J Clin Anesth*, 2017, 42: 19-25.
- [32] Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 8.
- [33] Børglum J, Jensen K, Christensen AF, et al. Distribution patterns, dermatomal anesthesia, and ropivacaine serum concentrations after bilateral dual transversus abdominis plane block [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2012, 37(3): 294-301.